FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

TRAVAIL du SERVICE et du LABORATOIRE de M. LE PROFESSEUR A. ROBIN
et du SERVICE de M. le DOCTEUR BAZY à L'HOPITAL BEAUJON

Année 1909

THÈSE

N° 37

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Jeudi 18 Novembre 1909 à 1 heure

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

APPLICATIONS CLINIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

DES NOTIONS RÉCENTES

SUR LA

Protéase Leucocytaire dans les Suppurations

PAR

J. LAURENCE

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
et de la Maternité de l'Hôpital St-Antoine

Président : M. ALB. ROBIN

Juges . . . MM. HUTINEL, *Professeurs.*
GILBERT, *Professeurs.*
CARNOT, *Agrégé.*

PARIS
Librairie Médicale & Scientifique
Jules ROUSSET
1, rue Casimir-Delavigne et 12, rue Monsieur-le-Prince

1909

FACULTÉ DE MÉDECINE D PARIS

Doyen	M. LANDOUZY.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie générale	GAUTIER.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	BRISSAUD. DEJERINE.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT.
Opérations et appareils	HARTMANN.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	GILBERT.
Hygiène	CHANTEMESSE.
Médecine légale	THOINOT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	CHAUFFARD.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER.
Clinique médicale	HAYEM. DIEULAFOY. DEBOVE LANDOUZY
Maladies des enfants	HUTINEL.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER.
Clinique des maladies du système nerveux	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	DELBET. QUENU. RECLUS. SEGOND.
Clinique ophtalmologique	de LAPERSONNE.
Clinique des maladies des voies urinaires	ALBARRAN.
Clinique d'accouchements	PINARD. BAR. Ribemont-Dessaignes.
Clinique gynécologique	POZZI.
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON.
Clinique thérapeutique	Albert ROBIN.

Agrégés en exercice :

MM.	MM.	MM.	MM.
	COUVELAIRE.	LANGLOIS.	NICLOUX.
AUVRAY.	CUNEO.	LAUNOIS.	NOBECOURT.
BALTHAZARD.	DEMELIN.	LECENE.	OMBREDANNE.
BRANCA.	DESGREZ.	LEGRY.	POTOCKI.
BEZANÇON (Fernand)	DUVAL (Pierre).	LENORMANT.	PROUST.
BRINDEAU.	GOSSET.	LOEPER.	RENON.
BROCA (André).	GOUGET.	MACAIGNE.	RICHAUD.
BRUMPT.	JEANNIN.	MAILLARD.	RIEFFEL.
CARNOT.	JEANSELME.	MARION.	SICARD.
CASTAIGNE.	JOUSSET (André).	MORESTIN.	ZIMMERN.
CLAUDE.	LABBE (Marcel).	MULON.	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur Albert ROBIN

Professeur de Clinique Thérapeutique à la Faculté
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital Beaujon
Commandeur de la Légion d Honneur

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGE HOSPITALIER

Monsieur le Professeur CHAUFFARD (1900)

EXTERNAT

Monsieur le Docteur POTHERAT (1901)
Monsieur le Docteur André PETIT (1902)
Monsieur le Docteur G. LION (1902)
Monsieur le Docteur BRAULT (1903)
Monsieur le Docteur VARIOT (1904)

INTERNAT

Monsieur le Professeur agrégé CAMPENON (1905)
Monsieur le Docteur BOURCY (1906)
Monsieur le Docteur DOLÉRIS (1907)
Monsieur le Docteur BAZY (1908)

Monsieur le Docteur HERBET (in memoriam)

Messieurs les Docteurs FUNCK-BRENTANO, AUVRAY, GASNE.

INTRODUCTION

« La suppuration est une des terminaisons de l'inflammation, caractérisée par la production d'un exsudat liquide renfermant de nombreuses cellules nécrosées désignées sous le nom de pyocytes » (1).

Après les travaux de Pasteur et de son école, on n'envisagea pendant longtemps, dans le déterminisme des réactions morbides provoquées par l'inflammation, que les microbes et leurs toxines. Il est nécessaire, à l'heure actuelle, d'accorder dans ces réactions une large place à des phénomènes biochimiques très complexes dont les globules blancs sont les agents essentiels.

« Les leucocytes prennent en pathologie générale une place de plus en plus importante. Le clinicien s'efforce de déterminer leur rôle, s'inspirant souvent de leurs modifications pour formuler son diagnostic ou asseoir son pronostic. Le thérapeute cherche aussi à approfondir leur biologie, comprenant qu'elle peut lui permettre de secourir par des procédés nouveaux un organisme infecté ou affaibli » (2).

(1) H. Roger. Introduction à l'Etude de la Médecine. (4e Edit. p. 330)-

(2) Carles. Du rôle des leucocytes dans l'absorption et l'assimilation des substances étrangères à l'organisme, p. 5 et suivantes.

La question des ferments leucocytaires est toute d'actualité ; les globules blancs renferment des diastases de toute espèce, dont un petit nombre seulement est connu. M. le professeur Albert Robin a montré l'importance des oxydases et des catalases, et le parti qu'on pouvait tirer de leur étude au point de vue thérapeutique.

Mais au premier rang des nombreuses réactions intra-cellulaires des leucocytes, il faut placer le pouvoir digestif, qui « paraît dominer tous les actes de la vie des globules blancs, toutes leurs fonctions. » (1)

L'étude des ferments digestifs des leucocytes date d'une dizaine d'années à peine ; restée longtemps dans le domaine de la physiologie pure, elle a dans ces derniers temps trouvé des applications plus pratiques à la pathologie et à la thérapeutique. L'Ecole Allemande s'est plus particulièrement attachée à orienter les données nouvelles vers un but thérapeutique. En France, MM. Noël Fiessinger et P. L. Marie ont tout récemment montré que l'étude des zymases leucocytaires dans les exsudats des séreuses peut rendre des services en clinique en permettant d'établir rapidement un diagnostic que les procédés habituels d'exploration et le cyto-diagnostic lui-même laissent hésitant.

L'une de ces zymases leucocytaires, la protéase, est particulièrement intéressante au point de vue des suppurations ; comme la trypsine, elle digère les substances

(1) Carles. Loc. cit. p. 108.

albuminoïdes, et doit logiquement, en raison de cette propriété, intervenir dans la résorption des éléments anatomiques morts qui constituent le pus. De nombreux faits démontrent la réalité d'une pareille intervention : nous aurons l'occasion de l'établir.

Notre but a été de rechercher et de définir quelles applications pratiques au diagnostic et au traitement des suppurations peuvent être tirées de l'étude de la protéase leucocytaire. Pour entrer dans tous les détails que comporte un pareil cadre, il conviendrait de réunir un grand nombre d'observations. Mais le zymo-diagnostic est de date trop récente, l'utilisation thérapeutique des antiferments encore trop peu connue en France, pour qu'il soit possible d'épuiser tous les points de ce sujet. Si les éléments que nous possédons permettent déjà, croyons-nous, d'établir quelques conclusions solides, notre travail est surtout une étude d'ensemble et une revue critique.

Nous en devons l'idée première à notre excellent ami M. le Docteur Noël Fiessinger, qui a inspiré et contrôlé toutes nos recherches. Dans la rédaction de plusieurs chapitres, nous avons fait les plus larges emprunts aux mémoires qu'il a publiés avec M. P. L. Marie sur les ferments leucocytaires. Il fut pour nous un guide précieux ; nous lui exprimons notre affectueuse reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Soupçonnés depuis les recherches de Metchnikoff sur la phagocytose — puisque ce terme implique une véritable digestion intraleucocytaire des microbes phagocytés — les ferments digestifs des leucocytes ne sont étudiés que plus tard avec quelque précision.

Leber constate la digestion de la fibrine et la liquéfaction de la gélatine par le pus aseptique d'un hypopyon.

Achalme, en 1899, découvre dans les leucocytes des épanchements suppurés des séreuses, des collections purulentes sous-cutanées, ganglionnaires ou autres, la présence de trois ferments :

— un ferment protéolytique, dissolvant la fibrine et même l'albumine d'œuf coagulée, et qu'il compare à la trypsine ;

— une caséase, qu'il tend à confondre avec le ferment précédent ;

— enfin une diastase spéciale liquéfiant la gélatine, rare dans le pus venant des séreuses, abondante au contraire dans les abcès sous-cutanés.

Achalme insiste sur ce fait que ces ferments existent dans le pus d'abcès aseptiques et ne peuvent par conséquent être la résultante d'une action microbienne ; il ajoute que le

sérum de ces pus est de 4 à 20 fois moins actif que le magma leucocytaire.

Delezenne et Pozerski, en 1903, ne s'occupent que des ferments protéolytiques du sérum, à l'exclusion de ceux des globules blancs.

L'école allemande, au cours de ces dernières années, a produit sur ce ferment des leucocytes d'importants travaux ; mais les auteurs étrangers paraissent ignorer les recherches d'Achalme : ils découvrent à nouveau le ferment à l'occasion d'études sur le sang des leucémies myélogènes.

Erben (1903) et Schumm trouvent dans le sang des leucémies myélogènes, après 70 heures de séjour à l'étuve, de notables quantités de peptones et d'albuminoses. Par contre, dans le sang de leucémie lymphogène ou dans le sang normal, ils n'en décèlent que des quantités négligeables.

Muller et Jochmann (1906) ont eu le mérite de simplifier considérablement une technique jusqu'alors complexe et d'imaginer une méthode permettant la constatation directe et facile du processus fermentatif. Déposant les leucocytes ou le liquide qui les tient en suspension sur des plaques de sérum de cheval coagulé, ils portent ensuite ces plaques dans un thermostat réglé à 50°-55°, où elles séjournent de 24 à 48 heures. Les éléments microbiens ne poussent à cette température qu'avec difficulté, tandis que l'action protéolytique du ferment digestif s'exerce facilement. Cette digestion se reconnaît de la manière la plus facile au simple examen des plaques de sérum : des cupules de liquéfaction arrondies, comme des trous de fromage de gruyère, se sont creusées au niveau de chaque goutte déposée.

Les premières recherches des deux auteurs allemands avaient porté sur le sang des leucémies et confirmé les résultats obtenus par Erben et Schumm : seul le sang des leucémies myélogènes est protéolysant ; l'action du sang de leucémie lymphogène est négative, comme celle du tissu lymphatique ganglionnaire.

Reprenant l'étude des pus, Muller et Jochmann signalent, dans le pus des abcès chauds, des urétrites, des cystites, des furoncles, des phlegmons, la propriété, déjà constatée par Achalme, de digérer les milieux albumineux. Ils insistent beaucoup plus que l'auteur français sur l'échec des expériences entreprises avec du pus d'abcès froids.

Stern et Eppenstein (1906), utilisant la liquéfaction de la gélatine à 37°, confirment entièrement les conclusions de Muller et Jochmann : le ferment protéolytique est l'apanage des leucocytes de la série médullaire ; il fait défaut aux leucocytes de la série lymphatique.

Opie et Bertha J. Barker, dans des travaux antérieurs à ceux de Muller et Jochmann, étaient arrivés aux mêmes résultats en ce qui concerne le pouvoir protéolytique des polynucléaires, mais ils admettaient aussi que les éléments de la série lymphocytaire possèdent de leur côté un pouvoir protéolysant. Ils donnent à ce ferment protéolytique des lymphocytes le nom de lymphoprotéase, réservant le nom de leucoprotéase au ferment protéolysant des polynucléaires. Leurs conclusions sont basées sur l'expérience suivante : quand on injecte dans la cavité pleurale d'un chien une grande quantité de bacilles tuberculeux, on trouve après deux semaines le médiastin rempli d'un tissu translucide

donnant un suc abondant par pression après hachage. Le résidu débarrassé de ce suc agit sur le sérum dénaturé par chauffage à 85° pendant une demi-heure. La digestion opérée par ce tissu tuberculeux expérimental, formé surtout de grands leucocytes mononucléaires. est appréciée par des dosages d'azote. La lymphoprotéase agit en milieu faiblement acide, mais non sur les milieux alcalins comme la leucoprotéase.

Noël Fiessinger et P. L. Marie (1909) ont entrepris en France de nombreuses recherches de contrôle qui ont pleinement confirmé les constatations d'Achalme, de Muller et Jochmann, sur le pouvoir protéolytique des polynucléaires dans les exsudats sérofibrineux et les suppurations. Ils ont montré en outre que ce pouvoir digestif les polynucléaires le possèdent même dans le sang circulant. Recueillant, après centrifugation de sang oxalaté, des leucocytes en émulsion presque pure, ils constatent que cette émulsion, où prédominent les polynucléaires, « se comporte comme le sang de leucémie myélogène, en manifestant cependant un pouvoir protéolytique un peu moindre ».

Contrairement à l'opinion de Opie et Barker, ils ont, dans plus de 160 expériences, constaté l'absence de protéoferment dans les lymphocytes. Ils font remarquer à cet égard que le tissu tuberculeux expérimental employé par les auteurs américains pour la fabrication de leur lymphoprotéase contient à la fois du tissu conjonctif, des globules blancs du sang, des macrophages et des lymphocytes. Or, au cours de leurs recherches zymologiques, ils ont pu constater que les cellules conjonctives mobilisées sous forme de macrophages

possèdent un pouvoir protéolytique. Par ailleurs, les macérations ganglionnaires et spléniques ne possèdent pas ce pouvoir, tandis que la moëlle rouge en réviviscence se montre fortement protéolysante.

Les constatations d'Opie et Barker sont donc loin d'être à l'abri de toute critique, et *il semble définitivement acquis que le protéoferment est la propriété exclusive des éléments de la série médullaire.*

Se basant sur ce fait capital, MM. Noël Fiessinger et P. L. Marie ont donné à leurs recherches une orientation vraiment originale et des plus intéressantes en montrant que « l'étude des ferments leucocytaires pouvait fournir les mêmes renseignements utiles que le cytodiagnostic des épanchements des séreuses. » Dans une communication à la société médicale des Hôpitaux (28 mai 1909) ils ont proposé, sous la dénomination de zymodiagnostic, une méthode très simple pouvant suppléer le cytodiagnostic quand celui-ci se trouve en défaut par suite de désagrégation profonde des éléments figurés. Ils citent entre autres exemples :

Dix pleurésies séro-fibrineuses chez des tuberculeux pulmonaires, avec protéolyse toujours négative ;

Huit pleurésies tuberculeuses primitives avec protéolyse également négative ;

Deux pleurésies aiguës, l'une post-pneumonique, l'autre consécutive à un infarctus, avec protéolyse positive ;

Une pleurésie suppurée tuberculeuse avec protéolyse négative ;

Trois méningites à pneumocoques et trois méningites cérébro-spinales à méningocoques avec protéolyse positive ;

Une méningite tuberculeuse avec protéolyse négative.

Les polynucléaires, et d'une manière plus générale les leucocytes de la série médullaire, possèdent donc un ferment protéolytique que l'on ne retrouve pas dans les leucocytes de la série lymphatique.

Par contre, ces derniers possèdent un ferment lipolytique.

Hanriot avait déjà démontré l'existence d'une lipase dans le sérum sanguin ;

Achalme, avait insisté sur la lipase contenue dans certains exsudats suppurés ;

Clerc (1902) et Garnier (1903), l'avaient étudiée dans les sérosités ;

Poulain, l'avait retrouvée dans les ganglions lymphatiques.

Noël Fiessinger et P. L. Marie, opérant sur des milieux différents (monobutyrine, graisse de beurre en solution carbonatée, lames de cire jaune d'abeille), ont montré (1) que « cette lipase est commune à tout l'appareil lymphoïde, qu'elle est surtout abondante dans les ganglions, se retrouve en moins grande concentration dans la rate, et fait défaut dans les tissus médullaires ». Ils ont vu que « les exsudats séro-fibrineux et suppurés dont les éléments cellulaires possèdent un pouvoir lipolytique sont les exsudats à lymphocytes, que cette réaction lipolytique fait entièrement défaut dans les exsudats à polynucléaires », et font à ce sujet une remarque intéressante, déjà esquissée dans les recherches de S. Berghel. « Le bacille de Koch possédant une enveloppe cireuse qui lui constitue une véritable couche de protection, l'organisme, pour se défendre contre cet agent

(1) Société de Biologie, 10 et 17 Juillet 1909.

pathogène, doit d'abord dissoudre son enveloppe, et c'est peut-être pour cette raison que les leucocytes à fonction lipolytique constituent les cellules de réaction contre l'infection tuberculeuse ».

Nous avons systématiquement laissé de côté, dans notre travail, l'étude et la recherche de la lipase. Les observations déjà publiées, celles que nous avons pu recueillir nous-même, semblent démontrer de la façon la plus nette que la présence dans un pus de ferment protéolysant est caractéristique d'un abcès chaud, d'un abcès froid secondairement infecté ou traité par des injections modificatrices, ou enfin d'une suppuration mycosique ; que l'absence de ce même ferment protéolysant est caractéristique d'un abcès froid.

Par ailleurs, autant la recherche du ferment protéolytique est simple et facile, et ses résultats évidents, autant la recherche du ferment lipolytique est délicate, difficile à contrôler, et peu susceptible encore d'être utilisée en clinique.

C'est donc uniquement sur la présence ou l'absence dans un pus de ferment protéolysant ou protéase, que nous appuierons le zymodiagnostic des suppurations.

CHAPITRE II.

CARACTÈRES DE LA PROTÉASE LEUCOCYTAIRE ET TECHNIQUE DE SA RECHERCHE

Le ferment protéolytique peut être retiré non seulement du pus à polynucléaires après une autolyse de 24 heures, comme l'avaient fait Jochmann et Lockemann, mais encore du pus fraîchement recueilli et sans antolyse, ce qui permet d'admettre qu'il est préformé dans le globule blanc.

MM. Noël Fiessinger et P. L. Marie ont pu l'isoler : (1) après lavage rapide à l'alcool de pus provenant de suppurations aiguës, ils solubilisent les amas albumineux dans la glycérine diluée et précipitent de nouveau par l'alcool après filtration. Ce dernier précipité centrifugé avec force est lavé à l'alcool, desséché, puis dissous dans une petite quantité d'eau.

Ainsi obtenu, le ferment protéolytique possède la même action que le pus dont il provient. En 24 heures d'étuve, il creuse en la digérant l'albumine coagulée, mais surtout agit sur l'ovalbumine à 10 pour cent dans l'eau distillée ; la réaction du biuret est très nettement positive dans les solutions de ferment et d'albumine, quand on écarte toute cause d'er-

(1) Société de Biologie, 29 mai 1909.

reur. La transformation des albumines est poussée plus loin que la transformation peptique : M. Fiessinger et P. L. Marie ont pu assister à l'apparition dans les tubes en expérience d'acides amidés, leucine et tyrosine.

Ce ferment agit, de préférence en milieu alcalin, avec la même rapidité que le ferment tryptique ; son action n'est enrayée que par de fortes doses d'acide acétique. Il n'est pas détruit par le formol à 10/00, mais le chauffage à 75° pendant quinze à vingt minutes suffit à l'inactiver.

Achalme avait distingué, dans le pus des abcès chauds, deux ferments pouvant être confondus (un ferment protéolytique et une caséase), et un troisième ferment distinct des deux premiers, une diastase liquéfiant la gélatine. « Cette distinction prête le flanc à la critique : les deux réactions évoluent de pair quand on se met à l'abri des liquéfactions microbiennes » (1).

Par ses propriétés, le ferment leucocytaire se distingue du ferment peptique. La pepsine n'agit qu'en milieu acide (traces d'acide chlorhydrique) ; elle ne dépasse pas, dans la digestion des albumines, le stade peptones, et ne va pas jusqu'à la production d'acides amidés.

Par contre, le protéoferment des leucocytes se rapproche beaucoup de la trypsine. Celle-ci en effet digère de même en milieu alcalin, et son action sur les albuminoïdes est identique à celle de la protéase. La communauté de caractères est tellement accusée entre la protéase leucocytai-

(1). Fiessinger et P. L. Marie : Le ferment protéolytique des leucocytes. Technique, Applications à la physiologie générale. In Journal de physiologie et de pathologie générale. Juillet 1909 p. 619.

re et la trypsine que leur injection à l'animal provoque l'apparition d'un même antiferment (Jochmann). Si l'origine et le mode de formation de ces ferments varient, la réaction sanguine est la même pour les deux éléments, et le sérum, après une série d'injections, forme pour modérer leur action un même anticorps. On peut donc les rapprocher et les considérer comme deux ferments identiques dans leurs propriétés, mais dont l'origine seule est différente.

L'antitrypsine du sérum disparaît après un chauffage à 60-70° ; l'antipepsine, par contre, n'est détruite qu'à 85°.

Par leurs applications à la physiologie générale, ces propriétés de la protéase leucocytaire offrent un grand intérêt. Nous les avons brièvement exposées, bien que leur connaissance ne soit pas indispensable pour utiliser en clinique les renseignements que le zymodiagnostic peut donner au sujet des suppurations.

Il suffit, pour tirer parti de ces renseignements, de rechercher si le pus que l'on étudie renferme ou non du protéoferment et la technique de cette recherche est des plus simples.

Les milieux albumineux qui peuvent servir à juger de l'activité protélytique des ferments leucocytaires sont nombreux mais tous n'ont pas une égale valeur. Il en est qu'il faut rejeter, car ils exposent à de grossières erreurs.

La gélatine est de ce nombre. Malgré les résultats obtenus par Stern et Eppenstein avec le pus, nous préférons, avec N. Fiessinger et P. L. Marie, repousser son emploi à cause de sa trop facile liquéfaction sous l'influence d'éléments microbiens.

Les milieux d'albumine liquide ne sont pas davantage à choisir : il est trop difficile de juger de leur digestion.

On en est réduit en effet à rechercher dans ces milieux l'existence de peptones et d'acides amidés, fruits des mutations digestives, et ces recherches sont trop longues et trop délicates pour pouvoir être utilisées en clinique.

Le sérum de bœuf coagulé, préconisé par Muller et Jochmann, constitue un milieu bien préférable aux précédents. On peut utiliser le serum coagulé en plaques de Petri ou mieux en tubes inclinés comme pour l'ensemencement du bacille diphtérique. Sur ce milieu, l'action du ferment protéolytique entraîne une liquéfaction localisée : le sérum se creuse en cupules ou en rigoles, suivant le mode des ensemencements.

Néanmoins, ces ensemencements sur sérum présentent un inconvénient : Erben a montré en effet que le sérum coagulé peut encore contenir des traces d'antiferment sanguin dont l'effet entrave la digestion par les globules blancs.

C'est pourquoi N. Fiessinger et P. L. Marie indiquent, comme milieu de choix les tubes ou les plaques de Petri d'ovalbumine coagulée préparés suivant la technique habituelle : extraction aseptique du blanc d'œuf avec la pipette Chamberland, répartition dans des tubes stériles, et coagulation à 70° dans l'étuve inclinée de Koch. La coagulation de l'albumine doit être complète, et dès lors la surface est facile à ensemencer. Quand on ne possède aucun tube d'albumine, il suffit de faire cuire un œuf dur, de découper au rasoir, d'un trait, des tranches d'albumine sans jaune, et de les déposer sur le fond d'une boîte de Petri légèrement inclinée, après adjonction de deux gouttes de formol dans

la partie déclive de la boîte. Les vapeurs de formol assurent une stérilisation relative qui est parfaitement suffisante, et n'entravent pas l'action digestive.

Il s'agit maintenant d'ensemencer ces milieux.

Lorsqu'on veut étudier le pouvoir protéolytique des leucocytes d'un exsudat sérofibrineux, il est nécessaire d'obtenir une émulsion concentrée de ces éléments figurés, de façon à pouvoir réduire sous le plus petit volume l'action du plus grand nombre possible de globules blancs. De plus, il est utile de ne pas conserver avec les leucocytes une grande quantité de liquide d'exsudat, ce liquide contenant un antiferment qui entrave l'action de la protéase. Il faut donc centrifuger pendant cinq à dix minutes, aussitôt après son extraction et avant toute coagulation, le liquide sérofibrineux à étudier. Le culot est ensuite recueilli à l'aide d'une pipette fine et peut être employé sans dilution ou après dilution dans de l'eau chlorurée sodique à 8/000.

Quand on a affaire à du pus, ces précautions ne sont pas indispensables, car le plasma du pus ne possède aucun pouvoir antifermentif. D'autre part, dans les suppurations, les éléments figurés sont en quantité suffisante pour qu'il ne soit pas nécessaire de recourir à la centrifugation.

On peut donc utiliser le liquide purulent à l'état de pureté ou le diluer dans de l'eau chlorurée sodique à 8/00 ; on peut aussi laver le pus dans de l'eau rendue isotonique et recueillir le culot de centrifugation après le deuxième lavage.

Ce lavage par centrifugation doit être toujours employé quand on opère sur des urines purulentes fraîchement émises.

La technique est donc extrêmement simple :

On prélève aseptiquement le pus dont on veut appré-

cier le pouvoir protéolysant ; au moyen d'une pipette stérile, on répartit quelques gouttes de ce pus, lavé ou non au préalable, sur le milieu choisi (sérum de cheval coagulé et dénaturé, albumine coagulée, tranche d'œuf dur). Les tubes d'albumine sont obturés à l'aide de bouchons et non de capuchons, pour éviter la dessication du milieu.

Le milieu ainsi ensemencé est porté à l'étuve ; la plus commode est l'étuve à plan incliné de Koch, mais on peut au besoin utiliser l'étuve à paraffine de tous les laboratoires hospitaliers. Le seul point important est qu'elle soit réglée à 53-55°, pour éviter les développements microbiens sans que l'action digestive soit entravée.

La constatation de la présence de protéoferment dans le pus que l'on observe est des plus faciles. L'action de la protéase se manifeste par une liquéfaction du milieu, par une peptonisation : mais point n'est besoin de caractériser par des réactifs appropriés la peptone ainsi produite ; la digestion de l'albumine dessine en effet des cupules tellement évidentes et tellement schématiques qu'aucun doute n'est possible sur la cause qui préside à leur formation.

Le séjour à l'étuve des milieux ensemencés est de 24 à 48 heures, mais un pus fortement protéolysant manifeste son action au bout de quelques heures.

Si le milieu n'a subi après 24 ou 48 heures aucune digestion, si la surface de l'albumine reste lisse et unie, après un lavage à l'eau destiné à la débarrasser des gouttelettes purulentes déposées à son contact, on peut conclure que les leucocytes du pus étudié ne possèdent pas de pouvoir protéolytique.

CHAPITRE III

APPLICATIONS AU DIAGNOSTIC

Le ferment protéolytique appartenant en propre aux polynucléaires et d'une manière plus générale aux leucocytes de la série médullaire, tandis que les éléments de la série lymphatique en sont dépourvus, on peut prévoir qu'un liquide purulent digèrera ou ne digèrera pas l'albumine suivant que prédomine, dans les éléments figurés qu'il renferme, l'une ou l'autre de ces deux grandes variétés. L'expérimentation et l'observation confirment pleinement ces conclusions à priori.

Mulleret Jochmann d'abord, en ayant recours au pus des abcès, des cholécystites et des péritonites suppurées ; Muller et Kolaczek ensuite, avaient déjà montré que partout où se développe une suppuration à polynucléaires, les leucocytes possèdent le pouvoir de digérer l'albumine.

Les recherches entreprises en France sont tout à fait concordantes ; il suffit de parcourir les observations suivantes pour se convaincre que les polynucléaires et les lymphocytes du pus présentent des propriétés biochimiques différentes.

Suppurations sous-cutanées.

Obs. I. (Inédite). — Pus de panaris aigu.
Formule cytologique : très nombreux polynucléaires.
P = + (1).

Obs. II. (Inédite). — Pus rougeâtre d'un abcès chaud lymphangitique siégeant au niveau de la poignée du sternum et développé au voisinage d'un zona intercostal gauche infecté.
Formule cytologique : nombreux polynucléaires.
P = +

Obs. III. (Inédite). — Petit abcès chaud très superficiel développé au voisinage d'un point de folliculite et siégeant au niveau de la nuque.
Formule cytologique : Polynucléaires, 60 pour 100. Globules rouges, 20 pour 100. Lymphocytes, 20 pour 100.
P = +

Suppurations sous-aponévrotiques

Obs. IV. (Inédite). — Pus d'abcès profond, latent et subaigu, siégeant à la fesse gauche survenu à la suite d'une fièvre typhoïde.
Formule cytologique : nombreux globules rouges. Polynucléaires, 70 p. 100. Lymphocytes, 30 p. 100.
Les cultures donnent du staphylocoque doré.
P = +

Obs. V. (Personnelle). — Phlegmon diffus de l'avant-bras droit survenu à la suite d'une blessure du pouce. Une large incision

(1) P signifie pouvoir protéolytique ; + + très positif ; + positif ; 0 négatif.

pratiquée sur la face antérieure de l'avant-bras donne issue à de la sérosité louche plutôt qu'à du pus bien lié.

Cytologie impossible.

P = ++

Suppurations séreuses et articulaires.

Obs. VI. (MM. Noël Fiessinger et P. L. Marie, 6 février 1909). — Méningite aiguë suppurée à méningocoques intra et extra cellulaires.

Formule cytologique : nombreux polynucléaires en cytolyse.

P = ++

Obs. VII. (MM. Noël Fiessinger et P. L. Marie, 8 mars 1909). Méningite cérébro-spinale à pneumocoques.

Formule cytologique : Polynucléaires avec nombreux éléments cytolysés.

P = ++

Obs. VIII. (MM. Noël Fiessinger et P. L. Marie, 13 mars 1909. — Méningite cérébro-spinale à méningocoques.

Formule cytologique : Polynucléaires abondants.

P = ++

Obs. IX. (MM. Noël Fiessinger et P. L. Marie, 16 mars 1909). — Méningite cérébro-spinale à méningocoques.

Formule cytologique : Polynucléaires cytolysés : 95 p. 100.

P = ++, même en présence de liquide céphalo-rachidien.

Obs. (MM. Noël Fiessinger et P. L. Marie). — Méningite aiguë à pneumocoques, consécutive à une otite suppurée.

Formule cytologique : Polynucléaires très cytolysés, à peine reconnaissables.

P = +.

Obs. XI (MM. Noël Fiessinger et P. L. Marie). Méningite cérébro-spinale à pneumocoques.

Formule cytologique : Polynucléaires très cytolysés.

P = +.

Obs. XII. (Inédite, 4 mai 1909). — Méningite cérébro-spinale à méningocoques.

Formule cytologique : Globules rouges 40 pour 100 ; Polynucléaires, 40 pour 100 ; Mononucléaires, 20 pour 100.

P = + +.

Obs. XIII. (Inédite, 16 juillet 1909). Méningite aiguë à méningocoques.

Formule cytologique : Nombreux polynucléaires.

P = +.

Obs. XIV. (MM. Noël Fiessinger et P. L. Marie 17 mars 1909). — Pleurésie suppurée tuberculeuse. — Inoculation positive au cobaye.

Cytologie impossible : Quelques rares débris cellulaires.

P. O.

Obs. XV. (Inédite). Pyopneumothorax de la base gauche chez un jeune homme de 30 ans présentant des lésions tuberculeuses des deux sommets.

Cytologie impossible : Les cultures microbiennes faites ultérieurement ont permis de déceler du staphylocoque.

P = +.

Après un mois de suppuration et de fièvre hectique, terminaison fatale.

A l'autopsie, tuberculose pulmonaire bilatérale et pyopneumothorax infecté, à odeur fétide.

Obs. XVI (Due à l'obligeance de M. le Docteur Coyon chef de clinique à la Faculté). — Pleurésie au 85e jour. — Température à grandes oscillations.

Diagnostic clinique : Pleurésie tuberculeuse,

Formule cytologique : Polynucléaires cytolysés,

Les cultures donnent du staphylocoque. — Inoculation au cobaye négative.

P = + +.

Obs .XVII. (MM. Noël Fiessinger et P.L. Marie, 4 mars 1909). Arthrite gonoccique du genou, à épanchement séro-purulent.

Formule cytologique : Polynucléaires 95 pour 100. Mononucléaires 5 pour 100.

P = + +.

Obs. XVIII (Inédite, 5 juin 1909). — Vieil abcès tuberculeux siégeant au voisinage de l'articulation tibio-tarsienne droite et ayant reçu quelques semaines plus tôt une injection de naphtol camphré.

Cytologie impossible.

P = +.

Cette observation est un premier exemple d'abcès froid, ayant acquis des propriétés protéolysantes à la suite d'injections modificatrices : nous en citerons plusieurs autres.

Obs. XIX. (Inédite, 9 juillet 1909). — Pus d'abcès subaigu, très superficiel, développé au voisinage d'une tumeur blanche du genou, à la face externe de l'articulation.

Tuberculisation, un mois après, du cobaye inoculé.

P = O.

Obs. XX. (Due à l'obligeance de notre excellent collègue et ami M. Baufle). — Arthrite suppurée du genou au cours d'une septicémie à streptocoques.

Formule cytologique : nombreux polynucléaires.

P = +.

Obs. XXI. (Personnelle, 18 septembre 1909).— Arthrite blennorrhagique du genou. Liquide louche à la ponction.

Formule cytologique : nombreux polynucléaires.

P = + +.

Suppurations d'origine osseuse.

Obs. XXII (Inédite). — Pus d'abcès par congestion.

Formule cytologique. Nombreux éléments cytolysés. Quelques lymphocytes. Quelques polynucléaires.

P = O.

Obs XXIII. (Inédite, 29 avril 1909). — Pus d'abcès froid costal. Cytologie impossible : dégénérescence graisseuse de tous les éléments et altérations cytolytiques.

P = O.

Quatre jours plus tard (3 mai), après une injection d'huile iodoformée, le pus retiré par ponction est devenu rouge.

La formule cytologique est maintenant la suivante :

Nombreux polynucléaires fortement cytolysés. Nombreux globules rouges.

P = +.

Obs. XXIV. (Inédite, 4 juin 1909). — Gros abcès froid costal, donnant à la ponction un liquide verdâtre, mal lié. Cytologie impossible.

P = O.

Injection de 6 c.c. d'huile créosotée et iodoformée.

Le 12 juin, une nouvelle ponction donne issue à du pus rougeâtre.

Formule cytologique : Nombreux polynucléaires très cytolysés, quelques globules rouges.

P = +.

Le 21 juin, nouvelle ponction : pus gris rosé.

Formule cytologique : polynucléaires en cytolyse, quelques globules rouges.

P = +.

Le 26 juin, pus rougeâtre.

Polynucléaires cytolysés.

P = +.

Le 2 juillet, pus jaunâtre ; quelques rares polynucléaires ; nombreuses cellules en dégénérescence graisseuse.

P = O.

Il ne persiste de l'abcès qu'une toute petite collection (deux à trois centimètres cubes).

Obs. XXV. (Personnelle, 18 septembre 1909). — Abcès par congestion d'origine vertébrale (mal de Pott dorso-lombaire), remplissant les deux fosses iliaques, fistulisé et infecté, donnant issue à du pus gris verdâtre.

Cytologie impossible.

P = +.

Obs. XXVI (Personnelle, 17 septembre 1909). — Abcès froid de la grosseur d'une noix, siégeant à l'union des deux tiers supérieurs et du tiers inférieur du sternum.

Une ponction donne issue à quelques gouttes de pus mal lié, de coloration jaunâtre.

P = O.

Immédiatement après la ponction, on injecte dans la cavité de l'abcès 2 centimètres cubes d'une solution de nucléinate de soude à 1 pour cent.

Le 18 septembre, une nouvelle ponction ramène un demi-centimètre cube de pus rougeâtre, renfermant de nombreux polynucléaires.

P = + +.

Obs. XXVII. (Personnelle, 19 septembre 1909) — Ostomyélite de l'extrémité supérieure de l'humérus droit. La phase aiguë était terminée au moment de l'entrée du malade à l'hôpital. Deux fistules donnent encore issue, quand on comprime leur trajet, à un peu de liquide séro-purulent.

Cytologie impossible.

P = +.

Obs. XXVIII (inédite). —Petit abcès datant de un mois, siégeant au niveau de la partie interne de la clavicule droite, chez une femme de 35 ans. Cet abcès n'a jamais été traité : à son niveau, la peau est rouge, préte à s'ouvrir. Une ponction ramène quelques centimètres cubes de pus que l'on inocule à un cobaye.

Formule cytologique : lymphocytes, 60 pour 100 ; polynucléaires, 40 pour 100 ; pas d'éléments microbiens : pas de mycose (cultures sur milieu de Sabouraud).

P = +.

Un mois plus tard, tuberculisation du cobaye inoculé.

Cette observation semble faire exception à la règle commune, puisqu'il s'agit d'un abcès froid non traité, non fistulisé, et possédant cependant un pouvoir protéolysant. Nous verrons que cette exception n'est qu'apparente.

Suppurations ganglionnaires.

Obs. XXIX (inédite, 5 juin 1909). — Ancien abcès froid ganglionnaire du cou, fistulisé et infecté.

Cytologie impossible.

P = +.

Obs. XXX (Personnelle. 11 septembre 1909). — Adénite suppurée de l'aîne gauche chez une femme de 39 ans.

Formule cytologique : Polynucléaires cytolysés.

Examen microbiologique : Staphylocoques en abondance.

P = + +

Suppurations viscérales.

Obs. XXXI (Personnelle, 13 septembre 1909). — Abcès pelvien d'origine appendiculaire, faisant saillie dans le rectum et ouvert par le rectum.

Formule cytologique : nombreux polynucléaires.

P = + +

Suppurations oculaires

Obs. XXXII (Inédite). — Pus de conjonctivite subaiguë à diplobacilles.

Formule cytologique : polynucléaires 80 pour cent. Lymphocytes 20 pour cent.

P = +

Obs. XXXIII (Inédite). Dacryocystite aiguë. — Formule cytologique : nombreux polynucléaires.

P = +

Abcès épididymaire.

Obs. XXXIV (Personnelle, 13 septembre 1909). — Abcès froid du volume d'une noisette, siégeant au niveau de la tête de l'épididyme gauche. Une ponction donne issue à 4 cc. de pus grisâtre, mal lié.

P = O.

Le 14 septembre, injection de un centimètre cube d'éther iodoformé.

Le 15 septembre, nouvelle ponction donnant issue à 3 cc. de pus rougeâtre renfermant de nombreux polynucléaires.

P = +

Urines purulentes.

Obs. XXXV (Personnelle, 8 septembre 1909). — Cystite chez un rétréci (rétrécissement inflammatoire de l'urètre, d'origine gonococcique).

Urines franchement purulentes, à dépôt abondant.

Formule cytologique : nombreux polynucléaires, les uns fortement cytolysés, d'autres en dégénérescence graisseuse.

P = + +.

Obs. XXXVI. — (Personnelle, 8 septembre 1909). Tumeur maligne de la vessie. — Urines purulentes, légèrement hématuriques.

Formule cytologique : Nombreux globules rouges. — Polynucléaires cytolysés.

P = + +.

Obs. XXXVII. — (Personnelle, 14 septembre 1909). — Rétention chronique d'urine, sans distention, chez un prostatique âgé de 76 ans, traité depuis octobre 1908 à la consultation des voies urinaires de l'Hôpital Beaujon (service de M. le Dr Bazy).

Résidu d'urine : 250 gr.— Urines troubles, sans dépôt appréciable.

Formule cytologique : Polynucléaires cytolysés.

P = + +

Obs. XXXVIII. — (Personnelle, 18 septembre 1909). — Cystite chez un rétréci ayant eu deux mois auparavant une infiltration d'urine traitée par l'incision large du foyer. — Urines très troubles.

Formule cytologique : Polynucléaires très cytolysés.

P =

Obs. XXXIX. — (Personnelle, 19 septembre). — Cystite tuberculeuse chez un malade âgé de 58 ans, traité depuis février 1906 à la consultation des voies urinaires de l'hôpital Beaujon (Service de M. le Dr Bazy). — Inoculation positive au cobaye.

P = +.

Obs. XL. — (Personnelle, 20 septembre 1909). — Cystite légère chez un malade atteint de blennorrhagie subaiguë. — Urines à peine troubles, donnant à la centrifugation un culot très peu épais.

P = +.

Obs. XLI. — (Personnelle, 20 septembre 1909). — Cystite tuberculeuse, avec légère pyélite droite, greffée sur une cystite blennorrhagique, chez un malade traité depuis novembre 1906 à la consultation des voies urinaires de l'hôpital Beaujon (service de M. le Dr Bazy). — Inoculation positive au cobaye en janvier, 1907.

En septembre de la même année, apparition d'une épididymite tuberculeuse gauche. — Urines troubles, sans dépôt.

P. = +.

Obs. XLII. — (Personnelle, 29 septembre 1909). — Pyélonéphrite d'origine blennorragique.

Urines troubles abondantes : dépôt en couche épaisse d'un pus gris verdâtre. — Cytologie impossible.

P = + +.

Dans toutes nos observations personnelles, les liquides purulents dont nous voulions étudier le pouvoir protéolytique étaient ensemencés sur ovalbumine coagulée après double lavage par centrifugation dans une solution isotonique de sérum chloruré sodique. La cytologie de ces liquides purulents était étudiée après coloration par le bleu de Unna (fixation préalable par l'alcool éther) ou par le bleu de Crézyl en solution isotonique sans fixation ni dessication.

Des quarante-deux observations qui précèdent, se dégage la conclusion suivante : dans les suppurations dues au *seul bacille de Koch* et n'ayant subi aucun traitement modificateur, le pouvoir protéolytique des éléments figurés est nul ; par contre, dans les suppurations aiguës, subaiguës ou chroniques d'origine non tuberculeuse, et dans les abcès froids secondairement infectés ou traités par des injections modificatrices, l'épreuve de la digestion de l'albumine est toujours positive.

Un seul cas (obs. XXVIII) paraît au premier abord faire exception à cette règle ; il s'agit d'un petit abcès superficiel de nature tuberculeuse sans contestation possible puisque l'inoculation au cobaye a été positive. D'autre part, cet abcès n'étant pas fistulisé, il semble qu'on ne puisse invoquer une infection secondaire, et cependant le pus retiré par ponction digérait l'albumine. Mais si on regarde les choses de plus près, on voit que la peau recouvrant la collection suppurée était rouge et prête à s'ouvrir. Malgré la prédominance des lymphocytes dans la formule cytologique, n'est-il pas légitime d'admettre qu'une infection secondaire banale était en train d'envahir l'abcès froid à travers les téguments altérés ? Cette infection secondaire, encore latente au moment de la ponction, se serait probablement traduite quelques jours plus tard par une inversion de la formule cytologique en faveur des polynucléaires. Mais ceux-ci réagissaient déjà contre les germes dont l'invasion était imminente, et leur réaction s'est traduite par une protéolyse positive.

Les deux observations (XXXIX et XLI) ayant trait à des cystites tuberculeuses, concernent des malades atteints depuis au moins trois ans. Or, on sait que les infections secondaires banales, dues le plus souvent au coli-bacille, sont la règle en pareil cas, et nous aurons l'occasion de faire remarquer combien ces infections secondaires limitent les applications du zymodiagnostic aux suppurations, dans le domaine de la pathologie urinaire en particulier. Ces infections secondaires entraînant un afflux de polynucléaires dans le liquide purulent, il n'est pas surprenant que le

culot de centrifugation des urines troubles des deux malades observés possédât un pouvoir protéolytique positif.

Une autre remarque des plus intéressantes est suggérée par l'étude des observations XXIII, XIXV, XXVII, XXXIV : ayant trait à des abcès froids non infectés secondairement et n'ayant pas encore subi un traitement modificateur au moment où la première ponction a été pratiquée. Le pus retiré par cette première ponction ne possédait aucun pouvoir protéolytique. Mais il a suffi d'injecter dans la cavité de l'abcès de l'huile créosotée et iodoformée, de l'éther iodoformé, du nucléinate de soude, pour voir apparaître très rapidement dans le pus de la collection, comme corollaire de l'irruption de nombreux polynucléaires, la propriété de digérer l'albumine.

Nous pouvons donc établir solidement en principe que *toutes les suppurations quel que soit leur siège*, (*suppurations sous-cutanées*, *ganglionnaires*, *osseuses*, *séreuses*, *articulaires*, *viscérales*,) *dues à des germes infectieux autres que le seul bacille de Koch possèdent un pouvoir protéolysant facile à mettre en évidence*.

La bile, quand elle est infectée, possède cette même propriété ; les auteurs allemands ont montré qu'avec des infections minimes, n'altérant en rien son aspect macroscopique, elle présente ce pouvoir protéolysant, dont elle est à l'état normal complètement dépourvue. Peut-être pourrait-on utiliser ce fait en clinique pour supprimer en temps voulu après une intervention chirurgicale, le drainage des voies biliaires infectées.

Les suppurations mycosiques, malgré leur évolution clinique se rapprochant beaucoup de celle des abcès froids,

n'échappent pas à la règle ; leur cytologie devait le faire prévoir. Jochmann, opérant sur du pus d'actinomycose, a vu que ce pus digérait l'albumine.

Enfin, ainsi que l'avait déjà montré Achalme, les abcès aseptiques, abcès de fixation développés à la suite d'injection de térébenthine par exemple, possèdent un pouvoir protéolytique manifeste.

Ces bases étant bien établies, dans quelle mesure le zymodiagnostic appliqué aux suppurations peut-il rendre des services en clinique ?

Il est évident tout d'abord que la recherche du ferment protéolytique dans un pus ne peut fournir qu'un seul renseignement, la présence ou l'absence de ce ferment indiquant que l'on a ou non affaire au bacille de Koch, et pas autre chose.

Mais déjà, les seuls moyens d'exploration clinique d'une part, l'examen cytologique et microbiologique du contenu des abcès d'autre part, peuvent dans l'immense majorité des cas suffire à nous donner ce renseignement.

Le plus souvent l'examen clinique du malade permet à lui seul de trancher la question.

Lorsqu'on est obligé de faire appel aux méthodes classiques de laboratoire, celles-ci présentent quelques difficultés et quelques inconvénients. Dans un abcès, les leucocytes morts sont souvent méconnaissables : cette cytolyse, pour peu quelle soit accentuée, empêche de différencier les diverses variétés de globules blancs et d'établir une formule cytologique qui renseignerait jusqu'à un certain point sur la nature de la suppuration en litige.

Reste l'examen bactériologique, qui donne évidemment les

résultats les plus précis ; mais la recherche des agents pathogènes est parfois pénible ; il est difficile de les isoler ; on est obligé de recourir à l'inoculation aux animaux, et quand il s'agit du bacille de Koch il faut attendre trois, quatre semaines ou davantage les résultats de l'épreuve. Cette longue attente n'est pas sans inconvénients au point de vue, thérapeutique.

Or, le zymodiagnostic peut trouver précisément dans ces cas une application utile. La cytolyse ne l'entrave nullement, et l'épreuve de la digestion de l'albumine permet d'obtenir au bout de quelques heures, de 24 heures au plus le résultat cherché : une protéolyse positive indique une suppuration non tuberculeuse, unè protéolyse négative témoigne d'un abcès froid.

Malheureusement, cette formule est loin de pouvoir être appliquée à la lettre : *un élément, l'infection secondaire, vient singulièrement restreindre les applications du zymodiagnostic aux suppurations*. Le contenu des abcès froids fistulisés et infectés, ou traités par des injections modificatrices, possède toujours un pouvoir protéolytique positif ; la tuberculose vésicale, la tuberculose rénale, dont le diagnostic, souvent si délicat au début, pourrait bénéficier de l'examen zymologique, s'accompagnent très rapidement d'infections banales et dès lors le culot de centrifugation des urines purulentes devient capable de digérer l'albumine.

On ne peut donc, en matière de suppurations, se baser d'une manière ferme sur les propriétés protéolytiques du contenu d'un abcès pour rejeter l'origine tuberculeuse de cet abcès. En d'autres termes, *si une protéolyse négative possède une grosse valeur et permet de dire abcès dû au*

bacille de Koch, une protéolyse positive a une valeur beaucoup moindre et ne permet pas de conclure à l'absence du bacille de Koch.

Pareil inconvénient n'existe pas pour le zymodiagnostic appliqué aux exsudats séro-fibrineux ; ici, pas d'infections secondaires venant fausser les résultats. Voilà pourquoi la valeur du zymodiagnostic des suppurations est bien inférieure à celle du zymodiagnostic des exsudats séro-fibrineux.

Ces réserves faites, le zymodiagnostic présente sur les autres procédés de laboratoire deux avantages sérieux qui sont sa rapidité et son extrême simplicité. Un diagnostic microbiologique ou cytologique exige quelques connaissances spéciales et une technique parfois délicate : un zymodiagnostic peut être pratiqué par le premier venu, sans aucun apprentissage préalable, et la réponse est donnée en 24 heures au plus.

En définitive, les applications du zymodiagnostic aux suppurations sont fort restreintes, mais il est permis d'en attendre dans quelques cas de réels services.

CHAPITRE IV

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

La présence ou l'absence de ferment protéolytique dans les éléments figurés d'une suppuration joue dans l'évolution de cette suppuration un rôle des plus importants.

Dans les infections aiguës locales, les leucocytes du pus sont en majorité des polynucléaires : en mourant, ils laissent échapper une partie de leur protéase. Ce ferment digère sur place, puisque rien ne vient entraver son action, le plasma du pus ne possédant aucun pouvoir antifermentatif. Il commence par digérer certains leucocytes fragiles, d'où, comme l'a fait remarquer Jochmann, la constante fluidité du pus franc. Mais il fait plus que digérer des cellules mortes, il entame les tissus voisins.

La migration d'un abcès chaud est à cet égard tout à fait démonstrative : il se dirige vers les points les moins résistants ; sous-aponévrotique (l'aponévrose étant un tissu conjonctif dense et de digestion difficile), il s'étale en nappe et fuse à distance ; superficiel, il vient ronger progressivement la peau, l'amincit et finalement la perfore. L'action de la protéase leucocytaire est donc capitale dans l'évolution aiguë des abcès ; celle des agents microbiens et de leurs toxi-

nes est secondaire. En drainant un abcès, on ne modifie que très peu l'évolution microbienne, puisque — fait admis par tous — les microbes du pus sont moins virulents que ceux des parois de l'abcès ; et cependant l'amélioration est souvent un fait brutal, parce que le drainage, en évacuant les leucocytes morts, a supprimé du même coup l'action de leur ferment protéolytique. De ce rôle si important de la protéase, on peut donner d'autres preuves : les abcès aseptiques produits par l'injection d'essence de térébenthine évoluent avec les réactions locales des abcès microbiens ; on ne peut cependant invoquer ici que l'association d'une substance toxique et de ferment leucocytaire. En second lieu, les suppurations banales des animaux (lapin, cobaye) dont les leucocytes ne contiennent pas de ferment protéolytique évoluent d'une façon insidieuse : le pus chez eux est compact, véritablement caséeux. Par contre, chez les espèces à leucocytes pourvu de protéase (chien), ces suppurations se développent facilement et le pus est liquide.

Si l'évolution des infections locales aiguës démontre l'intervention de la protéase leucocytaire, on pourrait dire que l'évolution des infections locales chroniques dues au bacille de Koch est le fait de la non intervention de cette protéase. On ne peut s'empêcher de voir, dans l'évolution insidieuse des suppurations tuberculeuses, la migration lentement progressive des abcès froids, la conséquence de l'absence de protéoferment ; les modifications rapides que fait subir à cette évolution l'afflux des polynucléaires et avec eux de la protéase dans la cavité de l'abcès viennent encore à l'appui de cette conception.

Par ces applications à la pathologie générale, la connais-

sance des ferments leucocytaires apporte au traitement des suppurations une base nouvelle.

Si le protéoferment des globules blancs intervient comme agent de défense pour enrayer certains processus morbides, pourquoi ne pas chercher à provoquer artificiellement cette réaction quand l'organisme ne l'utilise pas spontanément ou ne l'utilise que d'une manière insuffisante ? C'est en partant de cette idée que l'école allemande a proposé et recommandé le traitement des suppurations tuberculeuses par les injections de ferments tryptiques.

Inversement, lorsque, au cours d'une suppuration aiguë, la réaction fermentation devient trop intense et menace de dépasser le but, ne peut-on chercher à neutraliser les ferments leucocytaires déjà mis en liberté, ou du moins à modérer la production de ces ferments ?

Réactiver par des injections de ferments les abcès dont l'évolution est lente et chronique par suite de l'absence de protéase dans leurs éléments figurés, c'est-à-dire les abcès froids ; — modérer au contraire, par des injections d'antiferment, la réaction locale provoquée par une protéolyse trop active dans les abcès très riches en polynucléaires, c'est-à-dire les abcès chauds : voilà le but que l'on a cherché à atteindre.

Ce te méthode, dont le principe repose entièrement sur la connaissance des ferments leucocytaires et de leurs propriétés, a été dans ces dernières années appliquée en Allemagne sur une assez large échelle, et les observations publiées sont déjà nombreuses.

Nous allons étudier ces applications en comparant aux ré-

sultats antérieurement acquis ceux que nous avons obtenus nous-même.

Applications au traitement des abcès froids (Activation. Protéolytique).

L'évolution torpide, lente et chronique de l'abcès froid abandonné à lui-même résulte avons-nous vu de l'absence de ferment protéolytique dans le pus tuberculeux. Dans la matière caséeuse de l'abcès froid, on retrouve presque uniquement des débris de mononucléaires ou de lymphocytes, éléments exempts de protéase, et cette absence de protéoferment explique l'extrême lenteur de la résorption des produits tuberculeux. Les débris albuminoïdes, qui sont si abondants dans la poche de l'abcès, ne peuvent être assimilés et résorbés : ils stagnent sur place, et l'organisme reste longtemps indifférents à cette suppuration locale ; il faut des mois, souvent des années, pour que l'abcès guérisse de lui-même.

Si l'on compare cette évolutiou lente à la rapide guérison par bourgeonnement d'un abcès chaud dont on a évacué le pus, c'est-à-dire le trop plein de la réaction leucocytaire, on arrive avec Jochmann et Bœtzner, à cette conclusion :

« *L'abcès froid tuberculeux ne guérit pas à cause de l'absence de la protéase des polynucléaires* ».

Partant de ce principe. ces auteurs injectent dans la cavité de l'abcès tuberculeux un ferment analogue à la protéase leucocytaire : (de la trypsine en solution aseptique à 1/00 dans l'eau chlorurée sodique à 7/000), Ce ferment est injecté à la dose de 1 à 2 cc ; cette injection est bientôt suivie d'une

hypérémie locale considérable ; l'abcès devient douloureux ; mais rapidement le pus, qui a pris une teinte rouge, se tarit, et l'abcès se comble par bourgeonnement. Même action dans les fistules tuberculeuses, qui se ferment rapidement. De même, les ulcères tuberculeux bourgeonnent si l'injection est faite profondément et répétée. Dans un travail récent, Kantarowicz (Munch. Méd. Woch. 13 juillet 1909) signale aussi l'action liquéfiante et curatrice des solutions de trypsine employées pour le traitement des adénopathies tuberculeuses.

Nous avons, avec MM. Coyon et Noël Fiessinger (1), utilisé avec succès ce traitement par la trypsine, et de même un traitement analogue en remplaçant le ferment tryptique par un ferment végétal, la papaïne, dont les propriétés digestives sur les albuminoïdes sont les mêmes.

Mais en comparant les résultats fournis par ce mode de traitement et ceux fournis par les méthodes courantes, nous n'avons pas observé la moindre supériorité en faveur des injections de ferments. Au contraire, il arrive que les solutions de ferments, qu'il s'agisse de trypsine ou de papaïne, s'infectent malgré l'adjonction de traces d'antiseptiques, et l'injection devient alors dangereuse. On remplace avantageusement ces injections de ferments par les injections modificatrices depuis longtemps utilisées en chirurgie courante et dont l'emploi est aujourd'hui classique.

Quelles qu'elles soient (éther iodoformé, huile créosotée et iodoformée, huile goménolée, naphtol camphré) ces subs-

(1) Journal des Praticiens du 2 octobre 1909 : « Comment guérit un abcès froid ».

tances modificatrices exercent une action analogue, et leur influence curatrice relève d'un même processus général.

Il serait absurde de prétendre que ces substances agissent à titre d'antiseptiques : pour qui connaît l'épaisseur des parois de l'abcès, l'anfractuosité de la cavité, l'infiltration tuberculeuse avoisinante, et aussi la situation profonde du bacille, l'antisepsie de l'abcès tuberculeux est aussi illusoire que l'antisepsie intestinale. Les injections modificatrices n'agissent pas de cette façon, elles interviennent tout simplement comme substances toxiques, déterminant une congestion considérable des vaisseaux de la paroi, des hémorragies capillaires, et surtout un afflux abondant de polynucléaires. Le pus, verdâtre avant l'injection, formé de débris cellulaires, se transforme en 24 ou 48 heures en pus rougeâtre, filant, abondant, formé de nombreux globules rouges et aussi de nombreux globules blancs polynucléaires dont la plupart sont en voie de destruction. Analysons le pouvoir protéolytique de ce pus, il s'est entièrement modifié : avant l'injection, pas de protéase ; après l'injection, protéase abondante digérant avec une extrême facilité toutes les albumines.

L'injection modificatrice liquéfie ces produits tuberculeux par une action indirecte : en appelant tout d'abord des polynucléaires, puis en les détruisant pour mettre en liberté leur ferment protéolytique. C'est ce ferment qui constitue l'agent de liquéfaction, puisqu'il digère les albuminoïdes.

En ponctionnant l'abcès ainsi injecté une fois, on assiste bientôt à une nouvelle transformation du pus. De rouge qu'il était dans les jours qui suivaient l'injection, le pus reprend sa teinte primitive ; en même temps, son pouvoir pro-

téolytique disparaît. Il convient donc de répéter cette activation artificielle de la protéolyse, et après quelques injections la suppuration se tarit, la fluctuation disparaît, et l'abcès se comble. La réparation s'est faite par bourgeonnement, après digestion des masses tuberculeuses, comme s'il s'agissait d'un abcès chaud bien drainé. La répétition des injections n'est pas toujours nécessaire. Il arrive, pour les petits abcès superficiels, qu'une seule ponction évacuatrice après l'injection suffit, et la collection se résorbe comme par enchantement durant la phase d'activation protéolytique.

Un autre procédé de traitement des abcès froids a été recommandé récemment par Goldenberg (Münch. méd. Woch. 5 janvier 1909). Au lieu d'injecter une des substances modificatrices couramment employées, il a recours aux injections de nucléinate de soude, substance éminemment leucocytogène comme on le sait. On peut employer une solution aseptique de nucléinate de soude à 1 / 00 : une injection de 1 ou 2 cc. à l'intérieur de l'abcès produit un abondant appel de polynucléaires. L'auteur allemand fait suivre cette injection d'une irradiation aux rayons X pour cytolyser les polynucléaires et mettre en liberté leur protéase. L'action curatrice sur les abcès froids se manifeste en quelques jours; nous en avons observé des exemples démonstratifs. L'irradiation aux rayons X n'est pas nécessaire, car la destruction leucocytaire se produit d'elle-même et rapidement dans la cavité de l'abcès. D'après les exemples que nous avons suivis, le nucléinate de soude agit de la même façon que les injections modificatrices, mais son efficacité est peut-être plus marquée. Son pouvoir leucocytogène considérable fait affluer des polynucléaires particulièrement actifs, et il n'est

pas rare que deux ou trois injections, quelquefois même une seule, suffisent à guérir un abcès froid.

Le processus de la guérison de l'abcès froid est le même dans tous les cas (injection de ferments, injection modificatrice, injection de nucléinate de soude) ; *l'abcès guérit par suite de réactivation artificielle ou provoquée de la protéolyse locale. Les injections de ferments apportent elles-mêmes l'élément de la protéolyse, tandis que les injections modificatrices et les injections de nucléinate de soude le font apporter par les polynucléaires du sang.* Dans le premier cas il s'agit de protéolyse artificielle, dans le deuxième de protéolyse naturelle, mais toutes deux sont artificiellement provoquées par la thérapeutique.

Les exemples abondent à l'heure actuelle, d'abcès froids osseux, ganglionnaires, articulaires, parfaitement et définitivement guéris à la suite d'injections modificatrices. Nous ne citerons ici qu'une observation appartenant au Dr Biot de Mâcon et publiée dans le « Lyon médical » du 19 septembre 1909. Elle est particulièrement démonstrative et emprunte un intérêt de plus à ce fait que le chirurgien, en en entreprenant le traitement par les injections modificatrices, était « loin de lui accorder une créance absolue et faisait toutes réserves sur le résultat de son intervention ».

Obs. XLIII (Biot, *Lyon médical* du 19 septembre 1909) — « Guérison sans cicatrice des adénites tuberculeuses suppurées par les injections interstitielles » (Résumée).

Il s'agit d'une malade actuellement âgée de 20 ans, qui eut en février 1908, à la suite d'une grippe légère, une poussée violente de polyadénite cervico-latérale droite. Parmi les nombreux ganglions engorgés, un surtout se faisait remarquer par son volu-

me; dans la fossette rétro-mastoïdienne, entre le splénius et la racine mastoïdienne du sterno-cleïdo-mastoïdien.

Traitement tonique et modificateur ; injections bi-hebdomadaires de cacodylate de soude.

A la fin d'avril, la situation était très améliorée, au point que la guérison semblait acquise.

En novembre 1908, l'engorgement reparaît et atteint en quelques semaines un volume plus considérable que précédemment; en même temps, surviennent des douleurs sourdes avec tension et élancements.

A la fin de décembre, au moment où la malade vient de nouveau consulter, il existe une fluctuation manifeste montrant sans aucun doute qu'on se trouve en présence d'une fonte purulente rapide avec menace d'ouverture spontanée.

Le traitement par les injections modificatrices est commencé un mois après, alors que le ganglion, encore grossi, avait le volume d'un gros marron d'Inde, et que son ramollissement avait augmenté.

Le 20 janvier 1909, première ponction ; aspiration de 8 cc. de pus crémeux, jaunâtre, assez bien lié, renfermant des bacilles de Koch. Cette ponction est immédiatement suivie d'une injection de 8 cc. de la solution modificatrice suivante :

Iodoforme porphyrisé.	18 gr.
Créosote de hêtre.	5 gr.
Ether sulfurique.	25 cc.
Huile d'amandes douces stérilisée. . . .	75 cc.

Obturation de l'orifice de la piqûre avec un mince bourdonnet d'ouate imbibé de collodion.

Traitement général : sirop iodo-tannique. Cinq jours après (1er février) la masse est notablement plus volumineuse et plus tendue ; la fluctuation est encore plus manifeste.

Une ponction aspiratrice donne cette fois 10 cc. d'un liquide renfermant en parties à peu près égales du pus et de l'huile.

Ce liquide est remplacé par 6 cc. seulement d'huile iodoformée créosotée.

A la dixième piqûre, on extrait à peine 5 à 6 gouttes de liquide constitué plutôt par du liquide modificateur que par du pus, et on n'injecte que trois gouttes de mélange.

Un mois après, résultat aussi parfait à tous points de vue qu'on peut le souhaiter ; à peine si l'on sentait à la place du ganglion un petit noyau gros comme un pois sec, indolore. Sur la peau, aucune trace des dix piqûres qui avaient été cependant faites à peu près au même point, afin qu'en cas d'ouverture spontanée, malgré le traitement, il n'y eût qu'un seul orifice.

Le résultat se maintenait parfait au moment où l'observation a été publiée.

Que faut-il conclure des pages qui précèdent ? Les injections de ferment tryptique, proposées par l'Ecole Allemande, loin d'avoir un avantage sur les injections modificatrices déjà connues et employées depuis longtemps leur sont inférieures par la facilité avec laquelle s'infectent les solutions de trypsine ou de papaïne, stérilisables seulement par Tyndallisation.

Les notions récentes sur les ferments leucocytaires n'apportent donc pas de modification sensible au traitement des abcès froids. Mais en revanche, elles éclairent d'un jour nouveau le mécanisme de la guérison de ces abcès et montrent l'importance, dans la pratique courante, de certaines règles de conduite.

Après une injection modificatrice, l'abcès tuberculeux doit être surveillé de très près, car il va traverser une phase aiguë d'abcès chaud. Une ponction évacuatrice pratiquée en peau saine et des pansements très soignés seront nécessaires si la distension excessive de la poche amincit les tégu-

ments au point de faire redouter l'ouverture spontanée de l'abcès.

De plus, il faut le moins souvent possible recourir au bistouri sans parler des inconvénients de l'opération sanglante au point de vue esthétique, l'ablation d'un abcès tuberculeux ramolli est toujours imparfaite, et dans la circonstance le ferment protéolytique des polynucléaires se montre bien plus actif que la main du chirurgien. En matière d'abcès tuberculeux, le polynucléaire remplace le bistouri.

Une objection se présente naturellement à l'esprit : le pus des abcès froids secondairement infectés contient en abondance des polynucléaires, par conséquent de la protéase ; et de fait ce pus digère parfaitement l'albumine. L'observation démontre cependant que la fistulisation et l'infection des abcès froids constituent une complication aggravante ; à cet égard, l'avis est unanime. C'est qu'il s'agit ici d'associations microbiennes et d'infections qu'il est impossible d'empêcher ou de modérer : l'évolution dépend alors de circonstances fortuites, et si dans certains cas la guérison survient après une longue attente, dans d'autres la suppuration persiste et l'état général se trouve fortement compromis. On ne peut mettre en parallèle une activation protéolytique provoquée par l'injection de substances parfaitement aseptiques et dont on peut contrôler l'action avec une suppuration surajoutée d'origine microbienne, dont il est impossible de limiter les effets.

Mais si « la terreur de l'infection secondaire se trouve justifiée, il ne faut pas conclure par une généralisation hâtive ». MM. A. Coyon et Noël Fiessinger viennent de

publier (1) une observation des plus intéressantes démontrant que « certaines infections secondaires, loin d'être nuisibles, peuvent se montrer favorables et accélérer l'évolution vers la guérison. C'est un fait qui dépend de la nature même de cette infection. Il faut une infection suffisamment marquée pour être utile et aussi suffisamment atténuée pour ne pas être dangereuse ».

Le malade dont MM. A. Coyon et Noël Fiessinger rapportent l'histoire était âgé de 18 ans : il « maigrit et perd l'appétit pendant l'hiver 1908-09, puis fait une réaction pleurale droite en février 1909, qui guérit et se borne à quelques frottements de pleurésie sèche, quand de nouveau, survient un autre point de côté avec dyspnée. Seulement, ce deuxième point de côté siège à gauche, c'est à dire du côté opposé à la première pleurésie.

« Du 15 mars au 28 mars 1909, première étape : violente douleur à gauche, immobilité thoracique, température oscillant autour de 38°. On songe successivement à une pneumonie centrale ou à une granulie pulmonaire. L'examen physique est gêné par l'immobilité du thorax et rien ne permet d'affirmer un pneumothorax.

« Lentement, du 27 au 31 mars, se manifestent des signes d'épanchement pleural à gauche. On ponctionne le premier avril, et la nature purulente de la pleurésie est affirmée. Il s'agit d'une pleurésie purulente qui malgré son début aigu, est torpide, apyrétique, et de moyenne abondance. Malgré l'absence de bacilles dans les crachats, on ne pouvait s'em-

(1) A. Coyon et M. Fiessinger. Infection secondaire à staphylocoque doré dans un pyopneumothorax tuberculeux. Presse médicale du 16 octobre 1909.

pêcher de songer à la tuberculose. Le zymodiagnostic confirma cette hypothèse, vérifiée un mois plus tard par la tuberculisation du cobaye inoculé.

« Si l'examen des crachats ne permettait pas de découvrir des bacilles de Koch, on trouvait par contre, sur les lames du pus de la ponction pratiquée le premier avril, des microbes abondants, disposés en diplocoques, en petites chaînettes ou en grappe, prenant le Gram, ne présentant pas de capsule ; les cultures prouvèrent que cet élément était un staphylocoque doré à l'état de pureté.

« Comment cette infection secondaire avait-elle atteint la plèvre ? Le problème est difficile à résoudre.

« En tous cas 17 jours après la première ponction, le 17 avril, la température du malade oscille de nouveau, on découvre un pneumothorax, par la succession horizontale et la radioscopie. Cependant, l'état général s'améliore lentement et le thermomètre dépasse rarement 38° le soir.

« Le 24 mai et le 7 juin, la guérison est définitive, tous les signes de pyopneumothorax ont disparu, mais le malade conserve une submatité du sommet gauche avec respiration soufflante.

« Comment expliquer cette évolution si curieuse ? L'association d'une infection staphylococcique à une suppuration tuberculeuse n'était pas pour faire envisager le pronostic sous un angle favorable. Et cependant le malade guérit d'une façon progressive, à mesure que son pneumothorax se resserrait dans des adhérences de plus en plus rapprochées.

« L'étude des réactions fermentatives des globules blancs fournit la clef du problème. Deux ponctions pratiquées le 1er et le 7 avril avaient donné un pus ne possédant aucun

pouvoir protéolytique. Mais à la troisième ponction (17 avril) se manifeste une réaction intéressante : le pouvoir protéolytique et positif.

« Le pus a donc cessé de posséder les réactions typiques du pus tuberculeux, il se réchauffe, et l'apparition d'une protéolyse permet d'affirmer la complexité de cette suppuration. Ce que la zymologie démontrait, la cytologie le vérifie. Le pus, en plus des nombreux débris granuleux leucocytaires méconnaissables qu'il possédait auparavant, contient des polynucléaires caractéristiques, les uns en voie de cytolyse, les autres d'aspect normal. Ces polynucléaires, par endroits, phagocytent des amas microbiens, qui présentent des figures de bactériolyse.

« A la quatrième ponction (25 avril) cette réaction s'accuse encore avec plus d'insistance : on pourrait craindre d'assister au début d'une grande pleurésie à staphylocoques ; l'évolution au contraire tourna court et le malade entrait bientôt en convalescence.

« Si l'on compare ce qui se passe dans un abcès froid réactivé par des injections modificatrices au processus complexe dont le pyopneumothorax ainsi guéri a été le siège, on voit que l'infection staphylococcique a remplacé simplement l'injection modificatrice. Suffisamment atténuée pour ne pas se compliquer de réactions générales violentes et par là dangereuses, l'infection secondaire a suffi pour provoquer une réaction locale et congestive. Elle a provoqué l'apparition, dans ce pus à éléments désintégrés, de polynucléaires nouveaux et actifs ; ces polynucléaires phagocytèrent et détruisirent les éléments microbiens, mais aussi ils mirent en liberté leur ferment digestif protéolytique. La pleurésie

qui menaçait de devenir chronique et torpide à cause de l'absence de ferments digestifs permettant sa désorption, était réactivée et dès lors les lésions tuberculeuses se trouvaient menacées à cause de leur moindre résistance. C'était le prélude d'une phase de résorption, et le pyopneumothorax se comporte dès lors comme un abcès froid bien traité et non ouvert.

« Une conclusion pratique découle d'une telle constatation.

Toutes les infections secondaires des suppurations tuberculeuses ne sont pas également dangereuses ; il en est au contraire qui peuvent jouer un rôle modificateur et favorable ; ces cas exceptionnels améliorent la lésion tuberculeuse comme l'injection modificatrice des abcès froids, en favorisant l'arrivée des polynucléaires et la mise en liberté de leur protéase active, dont le pus manifeste la présence au cours de l'analyse zymologique (1).

Applications au traitement des suppurations aiguës (Neutralisation ou Inhibition Protéolytique).

Le pus d'abcès chaud, de quelque nature qu'il soit, est un pus fortement protéolytique ; grâce à cette propriété, il est capable de digérer tous les tissus protéiques voisins. A cette action énergique du protéoferment, qui peut dépasser le but et devenir par elle-même un danger, l'organisme oppose une réaction de défense ; le sérum humain normal renferme en effet un antiferment capable de neutraliser ou du moins de modérer l'action de la protéase, et l'on peut voir

(1) A. Coyon et Noël Fiessinger. — Loc. cit. Presse médicale du 16 octobre 1909.

dans la congestion intense qui se produit autour des abcès chauds un appel en masse d'antiferment. Il est vrai que cette congestion entraîne en même temps qu'un afflux de sérum un apport de phagocytes pour atteindre l'élément pathogène, si bien qu'en réalité la réaction de l'organisme est complexe : réaction de défense contre le microbe par le phagocyte vivant, et de défense par l'antiferment contre le leucocyte mort.

Mais n'est-il pas possible, en thérapeutique, d'utiliser directement le sérum seul avec ses propriétés antifermentatives pour combattre, dans les suppurations aiguës, une protéolyse dont l'intensité, dépassant la mesure, aggrave l'évolution locale et les phénomènes inflammatoires ?

L'école allemande s'est attachée à poursuivre ce but, et l'influence de l'antiferment a d'abord été étudiée par elle au point de vue expérimental.

Kolaczek, chez le chien et le singe, a provoqué à l'aide d'injection d'une solution de nitrate d'argent à 5/00, d'aleurone à 4/00, d'huile de térébenthine, des abcès aseptiques, et à l'aide de cultures de staphylocoques ou de pus d'abcès, des abcès septiques sous-cutanés. L'abcès produit, après avoir ou non ouvert la collection, il injecte de l'antiferment dans la cavité et constate que cette injection suffit à enrayer le processus fermentatif et à favoriser la résorption.

En présence de semblables résultats, on était en droit d'appliquer ce mode de traitement aux suppurations aiguës chez l'homme, et les résultats de la thérapeutique nouvelle ne tardèrent pas à se manifester.

Comment peut-on, dans la pratique, réaliser cette application ? L'antiferment ne se trouve pas que dans le sérum

sanguin ; de nombreux liquides : sérosité d'œdème, liquide d'hydrocèle, etc,. surtout liquide d'ascite de cirrhose alcoolique présentent cette même action d'arrêt sur la protéase leucocytaire.

Kolaczeck, utilisant la formation d'anticorps dans le sérum sanguins après plusieurs injections de ferment, trypsique, a proposé d'employer le sérum de mouton ou de bœuf préparés par cette méthode. Ce sérum, réduit par évaporation dans le vide, constituerait un antiferment particulièrement énergique.

Le sérum humain recueilli aseptiquement, centrifugé et frais, a été employé en Allemagne. Mais il est beaucoup plus facile de se procurer du liquide d'ascite de cirrhose alcoolique. On ponctionne l'ascite avec un trocart monté sur un tube de caoutchouc stérilisé : le liquide, filtré sur bougie et réparti aseptiquement dans des tubes, est éprouvé en présence de doses variables de trypsine à 1/00 sur milieu albumineux. La conservation est possible pendant plusieurs semaines à condition de mettre les tubes dans un endroit très frais ou bien d'ajouter au liquide ascitique soit des traces d'acide phénique, soit un peu de chloroforme.

La technique conseillée par les auteurs allemands pour l'emploi de l'antiferment varie suivant les cas : dans les abcès bien limités, on injecte, après évacuation du pus par ponction ou incision, de 2 à 4 c.c. d'antiferment, jamais plus de 10cc. Dans les suppurations diffuses ou à cavités multiples, l'injection simple ne suffit pas, même après les larges incisions qui sont ici de rigueur ; il faut, pour obtenir un effet utile, imbiber d'antiferment de larges compresses de gaze, les appliquer sur les lèvres et dans les anfractuosités

de la plaie, et empêcher leur dessication au moyen d'un pansement approprié. Enfin, s'il s'agit d'un phlegmon des gaînes tendineuses, des bains de sérum ou de liquide ascitique remplaceront avantageusement les compresses imbibées d'antiferment.

Muller et Paiser, dans une centaine de suppurations, mirent en œuvre, parmi les premiers, le traitement par les antiferments. Jamais ils n'observèrent le moindre accident. Trois phénomènes heureux se produisent au contraire : diminution de la suppuration, rapide démarcation et nettoyage des plaies, chute de la température; en somme guérison rapide et franche à la suite du traitement.

Les exemples cités par les auteurs allemands sont nombreux. Voici par exemple un abcès chaud ganglionnaire du cou ; on incise, on évacue le pus, on injecte dans la cavité quelques centimètres cubes d'antiferment (liquide d'ascite), et après introduction d'un petit drain on applique un pansement sec. Après 24 heures le pansement n'est pas souillé ; il ne s'est pas formé de pus, et si ce pus réapparaît le deuxième jour en petite quantité, il a changé de caractère, est devenu presque séreux. Au 3e jour la suppuration est entièrement tarie et le drain supprimé. Au 9e ou 10e jour, la plaie bourgeonne et se cicatrise.

De leurs observations, Muller et Paiser tirent les conclusions suivantes :

L'action de l'antiferment est rapide et définitive dans un premier groupe de suppurations à collection bien limitée (adéno-phlégmons circonscrits, certaines mastites, etc., etc.) Dans un deuxième groupe constitué par les phlegmons diffus, les phlegmons des gaînes tendineuses, les panaris, et

d'une manière générale par les suppurations sans tendance à la limitation, cette action est moins efficace ; on ne peut en effet, malgré des incisions larges et multipliées, espérer atteindre au moyen de l'antiferment qu'une faible étendue du foyer inflammatoire. Furoncles et anthrax doivent être rapprochés de ces suppurations diffuses : ici encore, l'action de l'antiferment est incertaine.

Enfin, dans un troisième groupe constitué par les suppurations osseuses (ostéomyélite aiguë ou chronique), cette action devient tout à fait problématique, par suite de la difficulté de faire pénétrer l'antiferment jusqu'au foyer suppuré. Des incisions très étendues pourraient cependant faire disparaître cette difficulté.

Muller et Paiser remarquent encore que le sérum humain ou le liquide d'ascite possèdent la propriété d'accélérer la délimitation des foyers de nécrose et de dessiner franchement le sillon d'élimination.

Tels sont les résultats qu'ils rapportent ; nous résumons ici une de leurs premières observations.

Obs. XLIV (Muller et Paiser. Résumée). — E. V., 62 ans, serrurier, subit le 23 janvier 1908 un traumatisme de la main droite par écrasement. Quatre jours plus tard, incision d'un hématome suppuré. Le malade entre à la clinique le 31 janvier. La main droite et le tiers inférieur de l'avant-bras sont congestionnés, rouges et tendus. D'une incision s'écoule du pus. Les surfaces articulaires du poignet sont libres, les 4e et 5e articulations métacarpo-phalangiennes crépitent.

Le 22 février, incision d'un abcès sous-aponévrotique au niveau des fléchisseurs de l'avant-bras, donnant issue à 150 grammes de pus.

Le 26 février, incision d'un phlegmon des gaînes tendineuses

du pouce. On envisage la nécessité d'une amputation de la main, car la température persiste et le drainage se fait mal.

Le 29 février, on commence le traitement par l'antiferment ; on tamponne les plaies suppurantes avec de la gaze imbibée de sérum, et la main est plongée dans un bain de sérum. La suppuration se tarit rapidement, la tuméfaction s'efface, et après quatre semaines les plaies étaient fermées. La température, qui atteignait 38°9, 39°3 le soir, tombe dès le début du traitement, et oscille autour de la normale.

Les observations de Kolaczeck sont aussi démonstratives que celles de Muller et Paiser ; toujours cet auteur a obtenu une amélioration rapide des symptômes de suppuration.

Il a traité ainsi :

Une mastite aiguë puerpérale (contenu de l'abcès : 30 cc.)

Un abcès ostéomyélitique de l'os iliaque (contenu de l'abcès : 90 cc.)

Un abcès du creux poplité (cont. de l'abcès : 60 cc.)

Deux hygromas suppurés prérotuliens (cont. de l'abcès ; 10 et 17 cc.)

Son manuel opératoire consistait en ponction et aspiration du pus, lavage de la cavité au sérum chloruré sodique et injection d'antiferment répétée à trois reprises. Presque toujours, les suites affectaient les mêmes caractères : chute thermique brusque, disparition des phénomènes douloureux, diminution du pus.

Avec Jochmann et Bœtzner, Alfred Paiser, Hagen, les observations confirmatives se multiplient.

Kolaczeck, au Congrès de Berlin, (avril 1908) va même jusqu'à conseiller ce traitement dans l'empyème.

Lenz (Congrès de Heidelberg, 1908) obtient par l'emploi

de l'antiferment du liquide d'ascite des résultats remarquables dans le traitement des suppurations oculaires et conjonctivales, des abcès des paupières, des dacryophlegmons.

A. Kantarowicz traite avec succès par la même méthode un hématome suppuré, un abcès tuberculeux infecté, un abcès chaud sous-cutané, une mastite, des furoncles : il observe régulièrement l'assèchement et le bourgeonnement de la plaie.

Nous n'avons pu traiter nous-même par l'antiferment de liquide ascitique que quelques suppurations. Voici les résultats que nous avons obtenus :

Obs. XLV (Personnelle). — Malade âgée de 39 ans, entrée à l'hôpital Beaujon, salle Axenfeld. Elle a d'abondantes pertes blanc jaunâtre et un bubon suppuré de l'aine gauche, du volume d'une grosse noix. A ce niveau, la peau est rouge et la pression provoque une douleur assez vive.

Température normale ; aucune réaction générale.

Le 11 septembre 1909, on retire par ponction trois centimètres cubes de pus, et l'on injecte immédiatement un centimètre cube d'antiferment. Le pus renferme des staphylocoques en abondance.

Le 12 septembre, on constate que la collection suppurée s'est ouverte spontanément au niveau de l'orifice créé par la ponction : une petite quantité de pus gris verdâtre imbibe les compresses du pansement. La peau est encore rouge, mais la douleur à la pression est presque nulle. On se contente d'appliquer chaque jour un pansement sec.

Le 20 septembre, toute trace de suppuration a disparu : l'ouverture spontanée de l'abcès n'a laissé qu'une cicatrice insignifiante, à peu près invisible.

Cette observation a été pour nous particulièrement intéressante, parce que nous avons pu suivre en même temps, chez un autre malade, l'évolution d'un bubon de l'aine traité

par la simple incision, sans application d'antiferment. Il s'agit d'un homme de 50 ans, admis dans le service de notre maître M. le Dr Bazy pour une adénite aiguë de l'aine gauche dont la porte d'entrée fut impossible à déterminer. A vrai dire, il n'existait pas ici d'abcès proprement dit, comme dans le cas précédent ; bien que la peau fut rouge, chaude, et douloureuse, l'adénite n'avait pas encore atteint le stade franchement suppuré, et une incision de trois centimètres donna issue simplement à du sang mêlé d'un peu de sérosité louche. Un drain fut placé dans la plaie, et la région recouverte d'un pansement humide, La guérison parfaite fut tout aussi rapide que chez la malade de la salle Axenfeld. Encore une fois, les deux cas ne sont pas tout à fait comparables, puisqu'il n'y avait pas suppuration franche dans le second ; il nous semble cependant que l'abcès traité par l'antiferment eût guéri par une simple incision à peu près dans les mêmes délais. La malade soignée par l'injection de liquide d ascite n'aurait donc retiré de ce traitement d'autre bénéfice que la suppression d'une petite cicatrice opératoire.

Obs. XLVI. — (Personnelle) (1). Malade âgé de 33 ans, plâtrier, entré à l'hôpital Beaujon, salle Blandin, le 13 septembre 1909 pour un phlegmon diffus de la main et de l'avant-bras droits consécutif à une plaie du pouce.

Le traitement par l'antiferment est commencé le 17 septembre. Voici quel est à ce moment l'état du malade : Température élevée, atteignant régulièrement 40°5 le soir; la main et l'avant-bras sont tuméfiés, la peau est rouge et œdématiée ; des traînées lymphangitiques remontent le long de la face interne du bras

(1) Nous remercions vivement notre collègue et ami M. Le Moine qui a bien voulu nous permettre de suivre ce malade.

jusqu'au voisinage de l'aisselle, dont les ganglions sont engorgés et douloureux. Deux incisions profondes ont été pratiquées l'une au niveau de la face palmaire du pouce, empiétant sur l'éminence thénar, l'autre longue, de 10 à 12 centimètres sur la face antérieure de l'avant-bras. De gros drains plongent dans ces incisions qui donnent issue à un liquide louche d'odeur fétide renfermant des débris sphacélés de tissu cellulaire. Au-dessous du coude, des pointes de feu profondes, traversant toute l'épaisseur des téguments, ont été appliquées sur la circonférence du membre. Le bras malade est plongé chaque matin pendant deux heures dans un bain d'eau oxygénée chaude.

Le 17 septembre, après ce bain, la plaie est lavée à l'eau bouillie froide, puis tamponnée avec des compresses imbibées de liquide ascitique, que recouvrent d'autres compresses humides. Le soir, la température est de 39° 5 ; les douleurs ont été moins vives.

Le 18 septembre, après l'immersion habituelle dans un bain d'eau oxygénée, le pansement est fait comme la veille. Le soir, température = 39°2.

Le soir du 20 septembre, la température remonte à 40°. On prolonge jusqu'au pli du coude l'incision déjà pratiquée sur l'avant-bras.

Le 21 septembre, troisième application d'antiferment; le soir, température = 38 8.

Depuis ce moment, la température baisse en lysis jusqu'au 24 septembre: elle ne dépasse pas alors 37 8 le soir. Les traînées lymphangitiques qui s'étendaient du pli du coude à l'aisselle ont disparu; l'état général s'est notablement amélioré, le malade ne souffre pas et dort bien.

Nous n'avons pu continuer de suivre ce malade à partir du 24 septembre ; d'après les renseignements qui nous ont été fournis par M. Le Moine, une poussée nouvelle s'est produite le 26, nécessitant encore des incisions larges. La température est longtemps restée élevée. La malade est actuellement en convalescence.

Obs. XLVII (Personnelle). — Malade âgé de 43 ans, entré à l'hôpital Beaujon dans le service de notre maître M. le Dr Bazy, le 3 septembre 1909, pour des brûlures du second degré de la face, de la main et de l'avant-bras gauches, provoquées par l'explosion d'une lampe à alcool.

Ces brûlures intéressent le front dans toute son étendue, la région temporale gauche et la joue gauche, de l'origine du cuir chevelu à la branche horizontale du maxillaire inférieur. L'œil gauche n'est pas touché, mais le pavillon de l'oreille a été atteint. La main et l'avant-bras sont brûlés jusqu'à 6 centimètres environ au-dessus de l'articulation du poignet.

La première application d'antiferment est faite 12 septembre ; le malade n'a plus de fièvre à ce moment, mais les plaies rouge vif, intéressant le derme, sont recouvertes d'un exsudat purulent gris verdâtre ; les douleurs sont vives le soir et pendant la nuit.

Des compresses de gaze aseptique imbibées d'antiferment sont étalées sur toute la surface des plaies.

Le lendemain, la quantité de pus est notablement diminuée, la plaie est moins rouge ; le malade déclare avoir moins souffert. Nouvelle application d'antiferment. Ces applications ont été renouvelées à trois reprises. La suppuration se tarit peu à peu, mais la cicatrisation se fait très lentement. Le malade est actuellement en très bonne voie de guérison.

Obs. XLVIII (Personnelle). Malade âgé de 45 ans, entré dans le service de M. le Dr Bazy, à l'Hôpital Beaujon, le 10 août 1909, pour un phlegmon de la face postérieure de la jambe droite. L'incision de ce phlegmon, pratiquée le 11 août, a donné issue à une quantité considérable de pus.

Au moment où le traitement par l'antiferment est commencé, il persiste encore, à la partie supérieure de l'incision, un cul-de-sac de trois centimètres de profondeur au niveau duquel la suppuration s'éternise.

Les 13, 14 et 15 septembre, une mince mèche de gaze imbibée d'antiferment est introduite dans le trajet fistuleux.

Nous n'avons observé à la suite de ces applications aucune espèce d'amélioration.

Obs. XLIX (Personnelle). — Malade âgé de 22 ans, entré dans le service de M. le Dr Bazy, à l'hôpital Beaujon, le 9 septembre 1909 pour une plaie contuse suppurée de la région deltoïdienne droite. Cette plaie, longue de 8 à 10 centimètres, intéresse les téguments dans toute leur épaisseur ; elle suppure abondamment ; le fond présente une coloration gris sale.

Deux applications d'antiferment, faites le 14 et le 15 septembre, n'amènent pas d'amélioration appréciable.

A ces cinq observations personnelles, nous pouvons joindre les deux suivantes, dues à l'obligeance de M. le Dr A. Coyon, chef de clinique à la Faculté.

Obs. L. (Communiquée par M. le Dr Coyon). — D. Edmond, âgé de 33 ans, employé de commerce, entre à l'hôpital Beaujon, salle Louis, le 15 juin 1909. Ce malade, qui avait quitté le service de M. le Professeur A. Robin le 8 juin, après avoir été traité pour une pleurésie rentre à nouveau le 15 juin. Depuis sa sortie de l'hôpital sont en effet apparues, au niveau du 3e espace intercostal gauche, près du bord sternal, sept vésicules de zona dont la production ne fut précédée d'aucun stade de rougeur ni de douleur. Deux ou trois jours après leur apparition, ces vésicules deviennent manifestement suppurées, en même temps que douloureuses, et le malade rentre de nouveau salle Louis. En l'examinant, on constate l'existence d'une traînée rouge lymphangitique s'étendant de la zône enflammée jusqu'à l'aisselle droite.

Le 17 juin, on trouve au niveau de la paroi axillaire antérieure un petit abcès collecté dont la ponction donne issue à 6 cc. de pus. Immédiatement après la ponction, injection de 3 cc. d'antiferment. Les vésicules de zona commencent à se dessécher.

Température du soir 38° ; le lendemain matin, 37°. Le malade souffre beaucoup moins.

Le 20 juin, l'abcès axillaire menace de s'ouvrir spontanément : on l'incise au bistouri et il s'écoule un verre à Bordeaux de pus. Tamponnement avec une mèche d'antiferment ; pansement humide.

Le 21 juin, la plaie a très bon aspect : suppuration très peu abondante. On renouvelle l'application d'antiferment.

Le 22 juin, la plaie se cicatrise déjà rapidement ; nouvelle application d'antiferment.

Le 23 juin, suppression de la mèche.

Le 28 juin, on peut considérer la guérison comme complète.

Obs. LI (Communiquée par M. le Docteur Coyon).

R. Georges, valet de chambre âgé de 21 ans, entre à l'hôpital Beaujon le 29 juin pour un abcès aigu à staphylocoques siégeant au niveau de la région latéro-curvicale, en arrière et au-dessous du lobule de l'oreille gauche. Cet abcès est de la grosseur d'un œuf, il a débuté il y a 12 jours à la suite d'un furoncle.

Incisé, il donne issue à un verre à liqueur de pus verdâtre, bien lié.

Pansement avec une mèche imbibée d'antiferment. Le 30 juin, la suppuration est tarie ; la plaie a bon aspect, elle n'est pas douloureuse, nouveau pansement avec l'antiferment.

Le 1er juillet, la plaie est comblée à peu près complètement seule, l'incision persiste. Pansement sec à l'ectogan. La cicatrisation était parfaite le 8 juillet.

Les résultats que nous avons obtenus personnellement par l'emploi de l'antiferment n'ont rien de bien démonstratif. Il est vrai que nos observations sont très peu nombreuses, que l'une d'elles se rapporte à une suppuration dont la phase aiguë était terminée, et qu'une autre a trait à un phlegmon diffus particulièrement grave. Peut-être les résultats eussent

ils été meilleurs dans ce dernier cas si nous avions disposé de quantités assez considérables d'antiferment pour immerger complètement l'avant-bras et la main malades. . .

Nous avons constaté cependant dans deux cas une diminution manifeste de l'élément douleur, et cette action sédative de l'antiferment n'est pas à dédaigner. Enfin, comme tous les auteurs s'étant servis de cette méthode, nous avons pu nous convaincre que les applications de liquide ascitique recueilli aseptiquement et filtré ne présentent aucun inconvénient.

Comment agit l'antiferment, et que peut-on attendre de son emploi dans les suppurations aiguës ?

L'antiferment ne possède aucun pouvoir bactéricide : Muller, Kolaczeck, Kantarowicz l'ont démontré. Il n'agit donc pas en détruisant les éléments microbiens, mais en neutralisant l'action des ferments protéolytiques leucocytaires dont l'intensité dépasse le but.

Les applications d'antiferment ne sont en aucune manière capables de remplacer le bistouri du chirurgien dans le traitement des suppurations aiguës. On peut à la rigueur, quand il s'agit de collections très limitées, se contenter d'une simple ponction évacuatrice suivie d'injection de sérum ou de liquide ascitique ; mais même dans ces cas, il est préférable si des considérations d'ordre esthétique ne s'y opposent de pratiquer d'emblée une courte incision de 1 centimètre et d'introduire par cette ouverture, après évacuation du pus, une mince mèche de gaze imbibée d'antiferment. Pour peu que le foyer suppuré soit étendu ou ait tendance à diffuser, de larges incisions et un bon drainage sont absolument indispensables avant toute application d'antiferment.

La nécessité de l'évacuation du pus et d'un drainage efficace de la collection s'explique sans peine par ce fait que les leucocytes fixent les poisons en circulation dans l'organisme. Arnozan et Carles ont montré (Congrès de Budapesth 29 août 1904) que nombre de médicaments (trisulfure d'arsenic, Baume du Pérou, Calomel, iodoforme, huiles, mercure métallique, certains sels de fer et d'argent), tout au moins quand ils sont introduits par la voie hypodermique, sont incorporés par les leucocytes et circulent dans le sang non pas dissous, mais emprisonnés par ces globules. « Il y a une phagocytose des remèdes. »

Or, les leucocytes s'incorporent les toxines aussi bien que les remèdes, et ces matériaux de déchet trouvent une voie d'élimination très heureuse dans la plaie créée par le bistouri du chirurgien.

Les applications d'antiferment ne sont donc qu'un adjuvant du traitement chirurgical et leur efficacité est loin d'être constante. Mais en présence des résultats surprenants publiés par les auteurs allemands, en présence de l'extrême simplicité et de la parfaite innocuité de son emploi, en raison de ses propriétés sédatives qui paraissent indiscutables, l'antiferment mérite d'être utilisé dans le traitement des suppurations aiguës, ou plus exactement de certaines suppurations aiguës.

Les abcès profonds, d'origine viscérale ou osseuse, les suppurations diffuses, les infections aboutissant à la nécrose des tissus atteints échapperont le plus souvent à l'action de cette méthode thérapeutique nouvelle, dont les abcès aigus nettement collectés pourront au contraire retirer un bénéfice des plus réels.

CONCLUSIONS

1°) Les leucocytes polynucléaires et les éléments de la série médullaire possèdent un ferment protéolytique capable de digérer les albuminoïdes ; ce ferment fait défaut dans les éléments de la série lymphatique.

2°) Suivant la prédominance dans les éléments figurés d'une suppuration de l'une ou de l'autre de ces deux grandes variétés de leucocytes, le pus possède ou ne possède pas un pouvoir protéolytique.

3°) L'observation, d'accord avec ces données fondamentales. démontre que tous les pus sont capables de digérer l'albumine à l'exception du pus d'abcès tuberculeux non infecté secondairement et non encore traité par des injections modificatrices ; injections modificatrices, et infections secondaires, en provoquant l'afflux des polynucléaires, donnent au contenu de l'abcès froid un pouvoir protéolysant

4°) On peut chercher à utiliser ces données en clinique pour reconnaître la nature tuberculeuse d'une suppuration. Les avantages du zymodiagnostic sur les autres procédés de laboratoire sont sa rapidité et l'extrême sim-

plicité de sa technique. Mais les infections secondaires si fréquentes au cours de l'évolution des abcès froids restreignent beaucoup les applications pratiques de la méthode. Si le fait qu'un pus ne digère pas l'albumine possède une grosse valeur et permet d'affirmer sa nature tuberculeuse, la constatation d'une protéolyse positive n'a qu'une valeur bien moindre et ne permet pas de conclure à l'absence du bacille de Koch.

5°) L'évolution si différente des suppurations aiguës et des suppurations tuberculeuses tient à la présence de protéoferment dans les premières, à son absence dans les secondes. Ce principe peut être utilisé en thérapeutique : l'observation montre que l'introduction de protéoferment dans un abcès froid accélère son évolution vers la guérison ; elle montre aussi que la réaction locale parfois dangereuse provoquée par les abcès chauds est due à une protéolyse trop active, et qu'il est possible de modifier heureusement l'évolution du processus aigu en modérant cette protéolyse. Ce résultat est obtenu par l'emploi de l'antiferment ou anti-protéase que renferme le sérum sanguin.

6°) Les ferments tryptiques proposés en Allemagne pour traiter les abcès froids ne présentent aucun avantage sur les injections modificatrices dont l'emploi est depuis longtemps classique. Mais la connaissance des ferments leucocytaires éclaire d'un jour nouveau le mécanisme de la guérison des abcès froids à la suite de ces injections. Par l'afflux de polynucléaires qu'elles pro-

voquent dans la cavité de l'abcès tuberculeux, elles réactivent la protéolyse locale, et la réparation se fait par bourgeonnement après digestion des masses tuberculeuses.

7°) L'antiferment du sérum sanguin ou du liquide ascitique peut être employé avec une extrême facilité et une parfaite innocuité dans le traitement des suppurations aiguës. Ce traitement n'est qu'un adjuvant du traitement chirurgical, auquel il ne peut en aucune manière être substitué ; il a donné entre les mains des auteurs allemands des résultats surprenants, en particulier dans le traitement des suppurations aiguës nettement collectées et facilement accessibles. Par contre, les suppurations profondes ou ayant tendance à la diffusion échappent le plus souvent à son action.

Vu : *Le Président de la thèse*,
ALBERT ROBIN.

Vu : *Le Doyen*,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris :
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

ACHALME. — Recherches sur la présence de ferments solubles dans le pus (Soc. de Biolog. 1er juillet 1899, p. 509).

ACHARD ET A. CLERC. — Sur la recherche clinique du pouvoir lipasique du sérum. (Soc. de Biol. 18 octobre 1902, p. 1144).

ARNOZAN ET CARLES. — Du rôle des leucocytes dans l'absorption et l'élimination des médicaments. (Congrès international de médecine de Budapest, 29 août-4 septembre 1909).

BERGEL (J.). Fettspalten des Ferment in den Lymphozyten. (Munch. Mediz. Woch. n° 2, 127, 1909 p. 64).

BEYMANN ET BAMBERG. — Zür Bedeutung des Antitrypsines im Blute. (Berl.-Kl. Woch. 27 juillet 1908).

CARLES.— Du rôle des leucocytes dans l'absorption et l'assimilation des substances étrangères à l'organisme.

CARRIÈRE (G.). — Sur l'existence d'un ferment soluble dans les cultures de bacilles de Koch. (Soc. de Biol. 16 mars 1901, p. 320).

CLERC (A.).— Influence de quelques agents microbiens et toxiques sur les variations des serums sanguins. (Soc. de Biol. 21 Déc. 1901, p. 1131.).

— Contribution à l'étude de quelques ferments solubles du sérum sanguin. (Thèse de Paris, 1902.)

COYON (A.) ET NOEL FIESSINGER.— Infection secondaire à staphylocoque doré dans un pyopneumothorax tuberculeux. Etude des réactions digestives des leucocytes. (Presse Médicale 16 octobre 1909.).

COYON (A.), NOEL FIESSINGER ET J. LAURENCE.— Comment guérit un abcès froid. (Journal des Praticiens, 2 octobre 1909).

ERBEN.— Ueber das Proteolytisch. Ferment de Leucozyten und die Autolyse normalen Menschenbluts. Munch. M. W. t, LIII 25 Déc. 1996, p. 267.).

FIESSINGER Noël et P. L. MARIE. — Les ferments des leucocytes dans les exsudats des séreuses. Le zymo-diagnostic. (Soc. méd. des hôpitaux de Paris, 28 mai 1909).

— Ferment protéolytique des leucocytes dans les exsudats (Soc. de Biol. 29 mai 1909, t. LXVI, p. 864).
— Ferment protéolytique des leucocytes dans les méningites aiguës à méningocoques (Soc. de Biol., 5 juin 1909, t. LXVI, p. 915).
— La lipase des leucocytes dans les organes hématopoïétiques (Soc. de Biol., 10 juillet 1909, t. LXVII, p. 107).
— La lipase des leucocytes dans les exsudats (Soc. de Biol. 17 juillet 1909, t. LXVII, p. 177).
— Le zymodiagnostic (Journal des Praticiens, 5 juin 1909).
— Le ferment protéolytique des leucocytes. — Technique. — Applications à la physiologie générale. 1er mémoire. (Journal de Physiologie et de Pathologie générale, juillet 1909).
2e mémoire. Applications à la Pathologie générale (Journal de Physiologie et de Pathologie générale. Septembre 1909).

Goldenberg. — Ueber die Ferment-Behandlung tuberkulöser Aleszesse. (München. med. Woch. 5 janvier 1905).

Hanriot. — La lipase du sang. (Soc. de Biol., 15 février. 1902, p. 182).

Hanriot et Clerc. — Sur l'apparition de la lipase chez le fœtus (Soc. de Biol. 28 déc. 1901, p. 1189).

Hagen. — Die Behandlung eitriger Prozesse mittels antiferment. Aerzlicher Virein in Nürnberg (Munch.Med. Woch. n° 38, p. 2018).

Jochmann et Wil... Batzner. — Ueber die Einwirkung von Tryptischen-Ferment losungen auf orliche chirurgische Tuberkulose und über die Antiferment behandlung eitriger Prozesse (Munchener Mediz. Wochenschrift. n° 48, 1 déc. 1908, p. 2473).

Jochmann et A. Kantarowicz. — Zur Kentnis der Antifermente im Menschlichen Blutserum. (Munch. med. Woch. n° 14, 7 avril 1908, p. 728).

Jochmann et A. Kantarowicz. — Ueber Antitrypsine und Antipepsine im Menschlicher Blutserum. (Zeitzch. f. Kl. med. t. LVI. p. 153).

Jochmann et G. Lockemann. — Darstellung und Eigenschaften des proteolytischen Leucozytenfermentes. (Beitr. z. chem. Phys. t. XI, 1908, 449.457).

Jochmann et Ed. Muller. — Weitere Ergebnisse unserer methode zum Nachweis proteolytischer Ferment. Wir. Kungen. (Munch. med. woch. 9 oct. 1906, n° 41 p. 2002).

Kolaczek Hans. — Ueber Antiferment Behandlung eitriger Prozesse ohne Inzision. (Zentralblatt für chirurgie, 1908, n° 30).

Kolaczek. — Traitement des abcès chauds par l'injection d'antiferments

du sérum sanguin (38e congrès de la soc. Allem. de Chirurgie. Berlin, 14-17 avril 1909).

Lenz (Breslau). — Ueber die Werwendbarkert der Antiferment behandlung eitriger Prozene in der Angenherlkunde (35 Zusann. der ophtalm. gesellsch. in Heidelberg. 5, 6, 7, août 1908, Munch. méd. Woch. n° 38, p. 2011).

Muller et Jochmann. — Ueber Proteolytische. Ferment Wirkungen der Leucozyten. Zweite milterling. (Munchener med. Woch. 31 Juillet 1906, n° 31, p. 1507).

Muller (Ed.) et G. Jochmann.— Ueber eine einfache methode zum nachweis proteolytischen ferment Werkungen (Nebsteinigen Ergebnis sen besonders ber der Leukœmie). (Munch. med. Woch.1906. 17 juillet n° 29).

Muller (E.) et H. Kolaczek. — Weitere Beitrage zur Keutnis des proteolytischen Leukozytenferments und seines Antiferments.(M. M. Woch. 19 feb. 1907, n° 8, p. 355).

Muller (E.) et Alfred Peiser. — Neue gesichtspunkte bei der Behandlung eitriger Prozesse (Munch. méd. Woch. 28 avril 1908, p. 891).

Opie et B. I. Barker. — Leucoprotease and Antileucoprotease of mammels and of. birds (J4 of experim. médicin T. VIII mars 1907, p. 207-224).

Enzymes of tuberculous tissue. (J4 of Exp. médicin T.X. p. 645-665).

Peiser Alfred. — Ueber Antiferment Behandlung étrigcr Prozesse ohne Inzision. (Iventralblatt für chirurgie 1908 n° 28)

Poulain (A).— Lipase des ganglions lymphatiques à l'état normal et pathologique. (Soc. de biol. 13 juill. 1901, p. 787).

Poulain (A). — Etude de la graisse dans le ganglion normal et pathologique. Thèse de Paris 1901-02).

Itern (R.) et Eppenstein. — Uber Ferment Wirkung von Leukozyten Sitz der Schles geselbsch. f. Vaterl. Kultur. 29 juin 1906 Munch méd. Woch. 1902 p. 1556.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction. 9

Chapitre I. Historique 12

Chapitre II. Caractères de la Protéase leucocytaire et technique de sa recherche. 19

Chapitre III. Application au diagnostic 25

Chapitre IV. Applications Thérapeutiques 41

Application au traitement des abcès froids 44

Application au traitement des suppurations aiguës . 54

Observations 58

Conclusions. 68

Bibliographie 71

Angoulême. — Imp. L. COQUEMARD et Cie